



25

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 43 44 661 A 1**

⑳ Aktenzeichen: P 43 44 661.2
㉑ Anmeldetag: 27. 12. 93
㉒ Offenlegungstag: 29. 6. 95

㉓ Int. Cl. 6:
C 07 C 69/602

C 07 C 69/60
C 07 C 69/608
C 07 C 69/618
C 07 C 69/732
C 07 C 69/025
C 07 C 69/22
C 07 C 69/347
A 61 K 9/10
B 01 F 17/34
B 01 F 17/14
B 01 F 17/32
// C 07 C 69/734,
69/738, 43/11, 53/126,
C 07 D 233/02

DE 43 44 661 A 1

㉔ Anmelder:
Marigen S.A., Riehen, CH

㉕ Vertreter:
Splanemann, R., Dipl.-Ing.; Reitzner, B., Dipl.-Chem.
Dr.rer.nat.; Baronetzky, K., Dipl.-Ing.(Univ.),
Pat.-Anwälte, 80331 München

㉖ Erfinder:
Eugster, Carl, Dr.oec.publ., Riehen, CH; Eugster,
Conrad, Prof. Dr.phil., Wallisellen, CH; Haldemann,
Walter, Dr.phil., Binningen, CH; Rivara, Giorgio, Prof.
Dr.med., Turin/Torino, IT

㉗ Biotenside Lösungsvermittler für Pharmazeutika und Kosmetika

㉘ Neue biotenside Ester, Verfahren zu ihrer Herstellung und
ihre Verwendung als Lösungsvermittler, bzw. Gotenside
(Hydrotrope) bei der Erzeugung von spontan dispergierbaren
Konzentraten mit pharmazeutischen und kosmetischen
Wirkstoffen werden beschrieben.

DE 43 44 661 A 1

Beschreibung

EINLEITUNG

5 Die vorliegende Erfindung betrifft neue biotenside Ester, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Lösungsvermittler, bzw. Cotenside (Hydrotrope) bei der Erzeugung von spontan dispergierbaren Konzentraten mit pharmazeutischen und kosmetischen Wirkstoffen.

10 In den CH-Patentschriften No. 678276-0, 681153-0, 681152-8 und 681'891-2 werden spontan dispergierbare Mittel beschrieben, welche als Wirkstoffe wasserunlösliche, antitumorale Sterole, deren Glucoside, deren Phosphatide, sowie deren Fettsäure-, Retinsäure- und Azafrinsäureester enthalten.

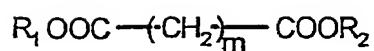
Diese spontan dispergierbaren Mittel weisen als Hydrotrope, bzw. Cotenside bevorzugt Ester eines aliphatischen Alkohols auf mit einer aliphatischen Carbonsäure wie z. B. Isopropylaurat, Hexyllaurat, Decyllaurat, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat und/oder Laurylmyristat.

15 Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß sich die neu synthetisierten biotensiden Ester deutlich besser für die Herstellung von spontan dispergierbaren Mitteln mit pharmazeutischen und kosmetischen Wirkstoffen eignen als die bislang üblicherweise als Lösungsvermittler, bzw. Co-Emulgatoren verwendeten Verbindungen.

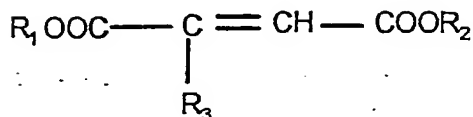
20 Verdünnt man die erfindungsgemäß mit den neu synthetisierten, biotensiden Estern hergestellten, spontan dispergierbaren Konzentrate mit Wasser, so entstehen von selbst Mikromizellen, deren Teilchenradius beachtlich unter dem Masse liegt, welches bislang für Mizellen üblich und erreichbar war. Die sich bildenden "Ultra"-Mikroemulsionen zeichnen sich durch eine hervorragende Phasenstabilität aus. Infolge des überaus deutlich erhöhten Permeations- und Spreitungsvermögens derartiger Mikroemulsionen, welche aus den erfindungsgemäßen Konzentraten durch Verdünnen mit Wasser hervorgehen, wird die Bioverfügbarkeit der darin
25 enthaltenen pharmazeutischen oder kosmetischen Wirkstoffe verbessert und potentiell maßgeblich gesteigert.

BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

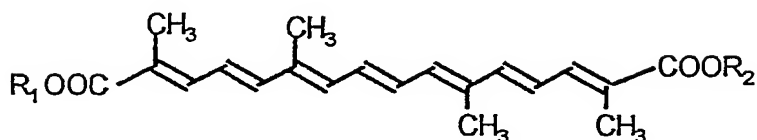
Die neuen biotensiden Ester haben die allgemeinen Formeln (I) bis (VII):



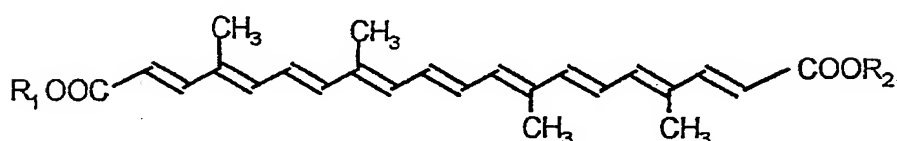
(I)



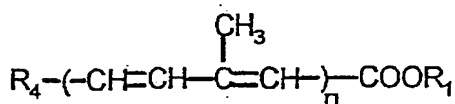
(II)



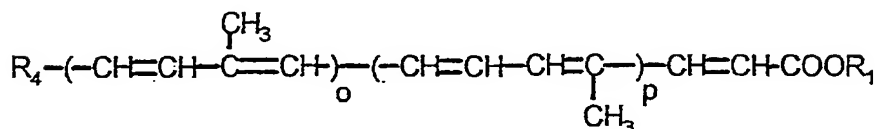
(III)



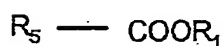
(IV)



(V)



(VI)



(VII)

wobei in den Formeln (I) bis (VII)

R_1 3,7-Dimethyl-6-octenyl, (β -Rhodiny) [CITRONELLYL]

(E)-3,7-Dimethyl-2,6-octadien-1-yl [GERANYL]

3,7,11-Trimethyl-2,6,10-dodecatrien-1-yl [FARNESYL]

3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-yl [PHYTYL] oder

3,7,11,15-Tetramethyl-1-hexadecen-3-yl [ISOPHYTYL] bedeutet

R_2 Wasserstoff, Halogen, C_1 bis C_4 -Alkyl, 3,7-Dimethyl-6-octenyl, (E)-3,7-Dimethyl-2,6-octadien-1-yl; 3,7,11-Trimethyl-2,6,10-dodecatrien-1-yl; 3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-yl oder 3,7,11,15-Tetramethyl-1-hexadecen-3-yl bezeichnet

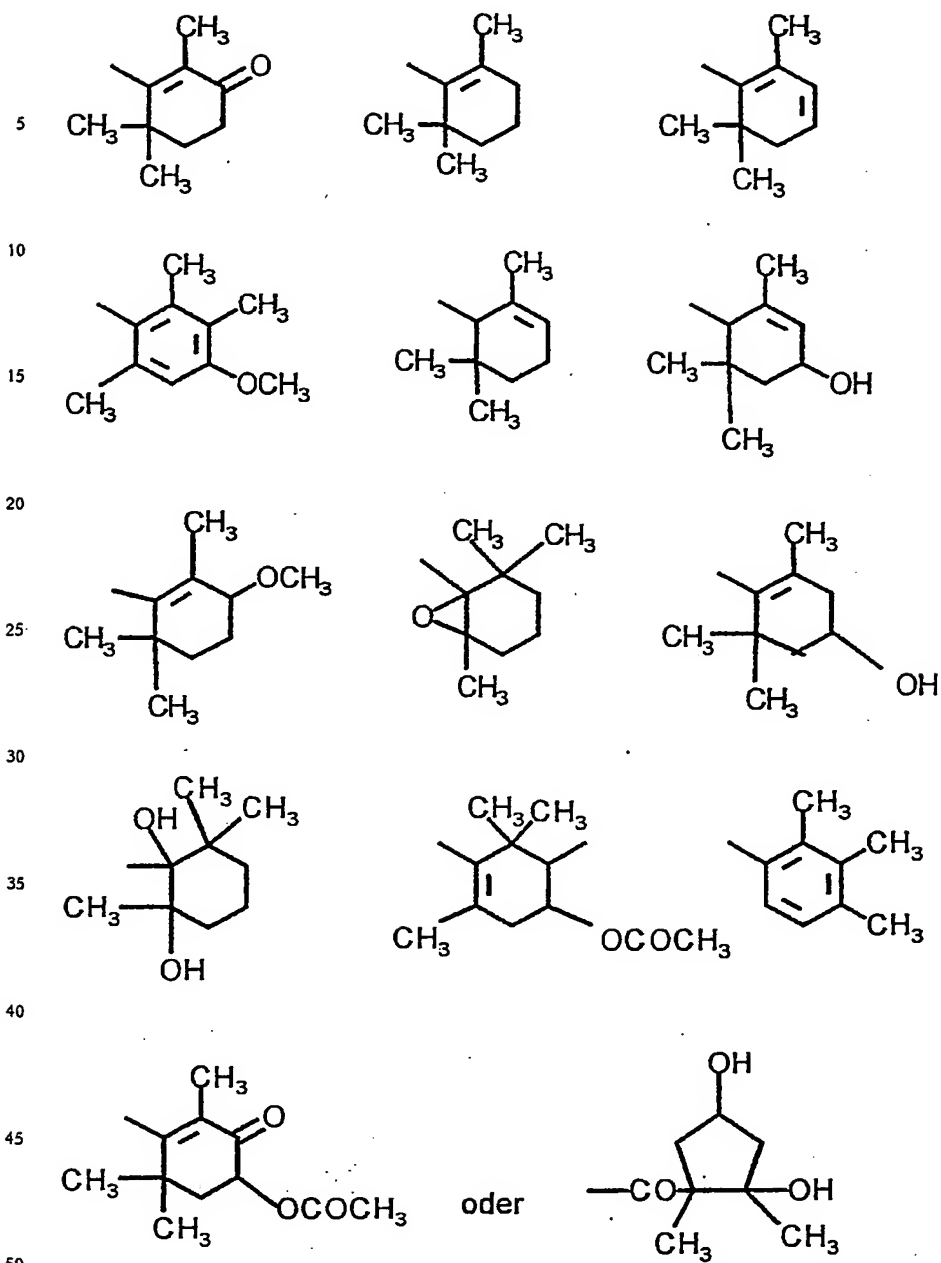
m die Zahlen 1 bis 18 meint

R_3 für Wasserstoff oder Methyl steht

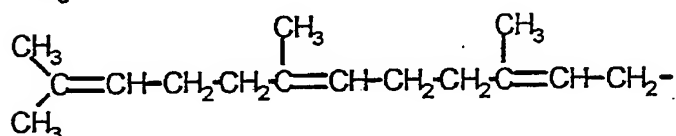
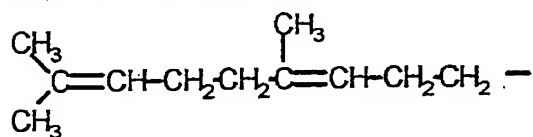
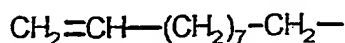
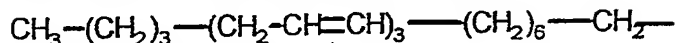
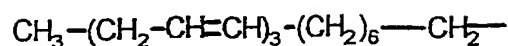
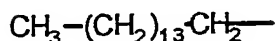
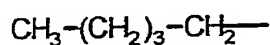
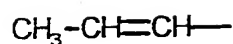
R_5 C_1 bis C_{32} -Alkyl oder C_2 bis C_{32} -Alkenyl, bzw. Alkapolymen darstellt

n, o, p die Zahlen 1, 2, 3, 4 oder 5 symbolisieren und

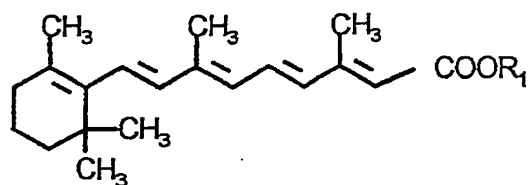
R_4 für eines der Radikale der nachstehenden Formeln steht:



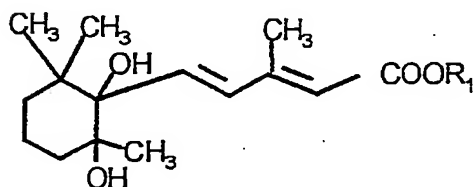
Die Verbindungen der Formel (II) liegen gemäß den Ausgangsprodukten Maleinsäure, bzw. Fumarsäure in ihrer cis- oder trans-Form vor. Unter Halogen bei R_2 ist Fluor, Chlor, Brom oder Iod, insbesondere aber Chlor zu verstehen. Der Begriff C_1 bis C_4 -Alkyl umfaßt Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, vorab jedoch Methyl oder Äthyl. Die Alkyl-, Alkenyl- oder Alkapolyengruppen bei R_5 können geradkettig oder verzweigt sein und haben in der Kette bevorzugt 8 bis 22 Kohlenstoffatome. Unter Alkapolyen sind dabei die entsprechenden Alkadiene, Alkatriene, Alkatetraene, Alkapentaene, Alkahexaene und Alkaheptaene zu verstehen. Beispiele solcher Alkyl-, Alkenyl- und Alkapolyengruppen bei R_5 sind u. a.:



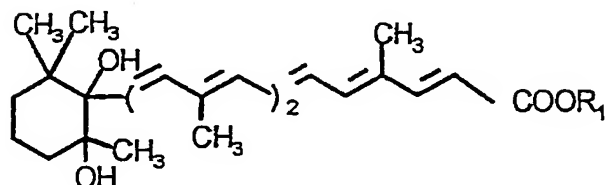
Die wichtigsten Verbindungen bei den Formeln (V) und (VI) sind gekennzeichnet durch die Formeln (VIII), (IX) und (X):



(VIII)



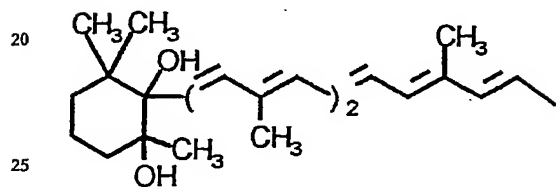
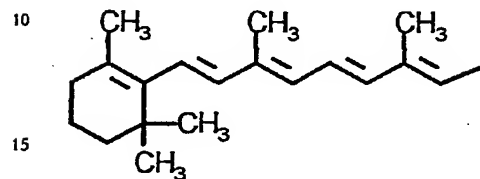
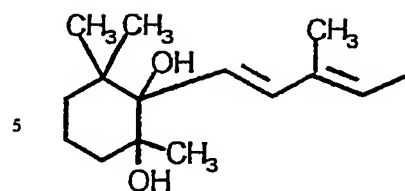
(IX)



(X)

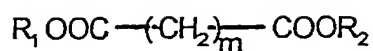
worin R_1 3,7-Dimethyl-6-octenyl; (E)-3,7-Dimethyl-2,6-octadien-1-yl; 3,7,11-Trimethyl-2,6,10-dodecatrien-1-yl; 3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexa-decen-1-yl, oder 3,7,11,15-Tetramethyl-1-hexadecen-3-yl bedeutet.

Die Radikale 3,7-Dimethyl-6-octenyl; (E)-3,7-Dimethyl-2,6-octadien-1-yl; 3,7,11-Trimethyl-2,6,10-dodecatrien-1-yl; 3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexa-decen-1-yl, oder 3,7,11,15-Tetramethyl-1-hexadecen-3-yl, sowie die Radikale der Formeln:



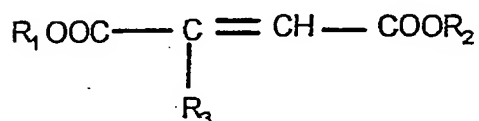
können in verschiedenen stereoisomeren oder Drehformen vorliegen.

Von besonderer Bedeutung sind die biotensiden Ester der allgemeinen Formeln (I), (II), (VII), (VIII), (IX) und (X):



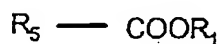
(I)

5



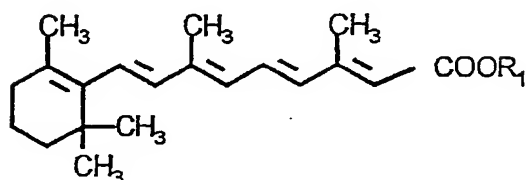
(II)

10



(VII)

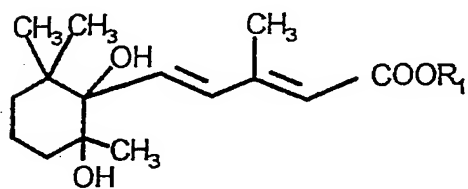
15



20

(VIII)

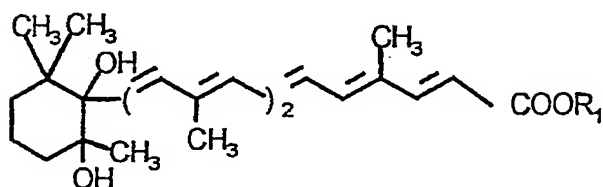
25



30

(IX)

35



40

(X)

45

worin R_1 Citronellyl, Geranyl, Farnesyl, Phytyl oder Isophytyl; R_2 Wasserstoff, Chlor, Methyl, Äthyl, Citronellyl, Geranyl, Farnesyl, Phytyl oder Isophytyl; R_3 Wasserstoff und R_5 C_8 bis C_{22} -Alkyl oder C_8 bis C_{22} -Alkenyl, bzw. Alkapolyen bedeuten.

50

Beispiele von erfindungsgemäßen neuen biotensiden Estern sind u. a.:

Bernsteinsäure-bis-Phytylester

Malonsäure-bis-Phytylester

55

Glutarsäure-bis-Phytylester

Fumarsäure-bis-Phytylester

Adipinsäure-bis-Phytylester

Pimelinsäure-bis-Phytylester

Suberinsäure-bis-Phytylester

60

Azelainsäure-bis-Phytylester

Sebacinsäure-bis-Phytylester

Glutarsäure-bis-Citronellylester

Fumarsäure-bis-Citronellylester

Azelainsäure-bis-Citronellylester

65

Sebacinsäure-bis-Citronellylester

All trans-Retinsäure-Citronellylester

All trans Retinsäure-Geranylester

All trans-Retinsäure-Farnesylester

All trans-Retinsäure-Phytylester

Azafrin-Phytylester

Crotonyl-Phytolat

5 Valeryl-Phytolat

Pivaloyl-Phytolat

Caproyl-Phytolat

Pelargonyl-Phytolat

10-Undecenoyl-Phytolat

10 trans-2-Dodecenyl-Phytoloat

Lauryl-Phytolat

Palmoyl-Phytolat

Elainsäure-Phytolat

Linolsäure-Phytolat

15 Linolensäure-Phytolat

Bernsteinsäure-Methyl-Phytyl-diester

Bernsteinsäure-Äthyl-Phytyl-diester

Glutarsäure-Methyl-Phytyl-diester

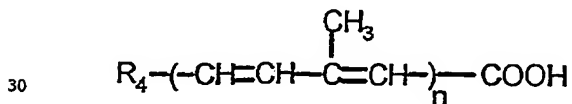
Glutarsäure-Äthyl-Phytyl-diester

20 Azelainsäure-Methyl-Phytyl-diester

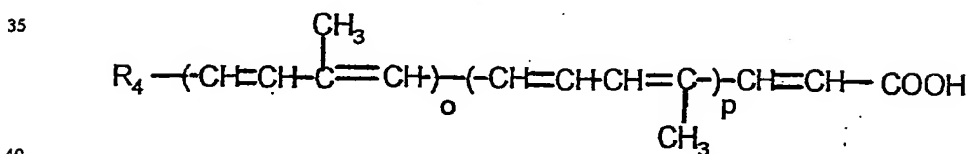
Sebacinsäure-Methyl-Phytyl-diester

Die neuen biotensiden Ester der Formeln (I) bis (X) lassen sich allgemein nach folgenden, an sich bekannten Verfahren herstellen:

25 a) Umsetzung einer Verbindung der Formeln (XI) und (XII):



(XI)

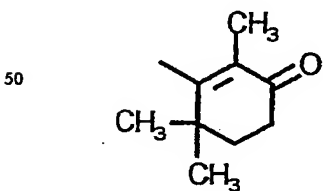


40

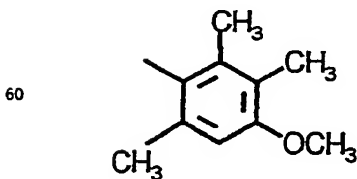
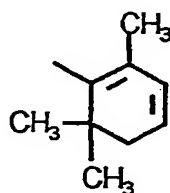
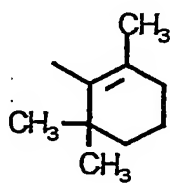
(XII)

45 worin n, o und p die Zahlen 1, 2, 3, 4 oder 5 darstellen und R_4 für eines der Radikale der folgenden Formeln steht:

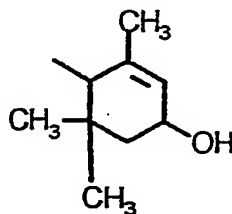
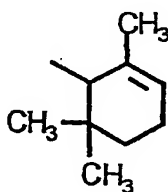
45

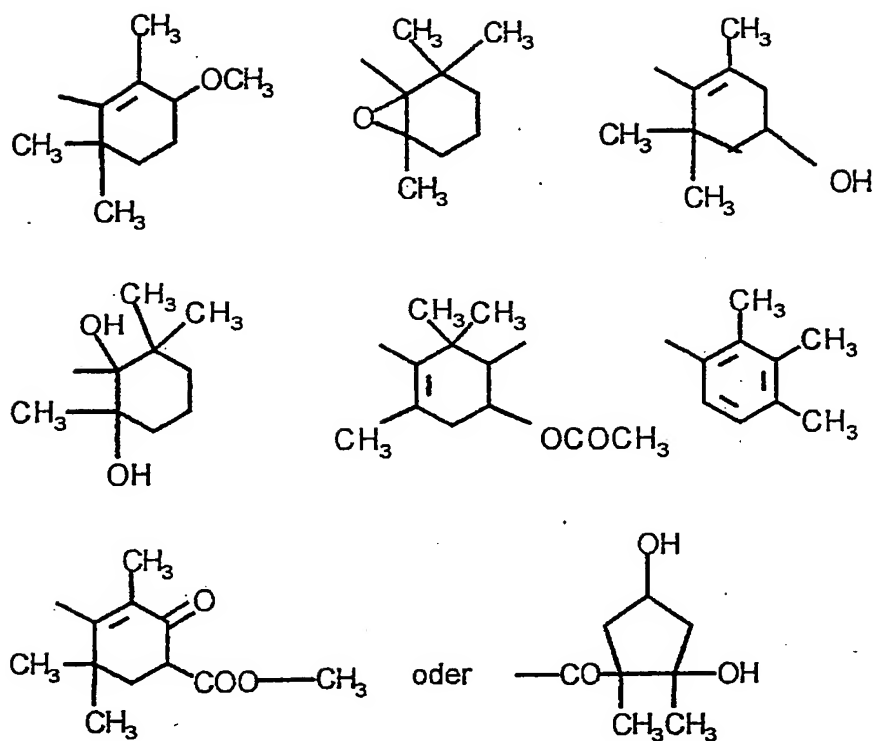


55



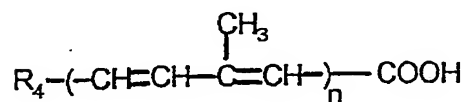
65



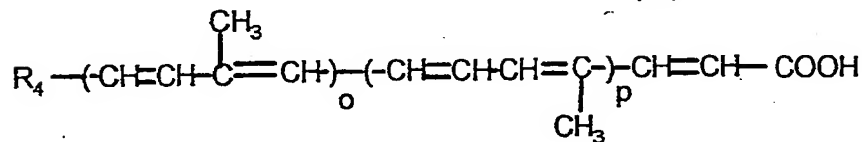


mit N,N'-Carbonyldiimidazol bei 25 bis 70°C unter Zusatz einer katalytischen Menge eines Alkoholates in einem indifferenten Lösungsmittel wie z. B. Tetrahydrofuran, Benzol oder Chloroform und anschließender Alkoholyse der gebildeten Imidazolide mit Citronellol, Geraniol, Farnesol, Phytol oder Isophytol.

b) Bildung des Chlorides, bzw. Bromides einer Verbindung der Formeln (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV), (XVI) und (XVII)

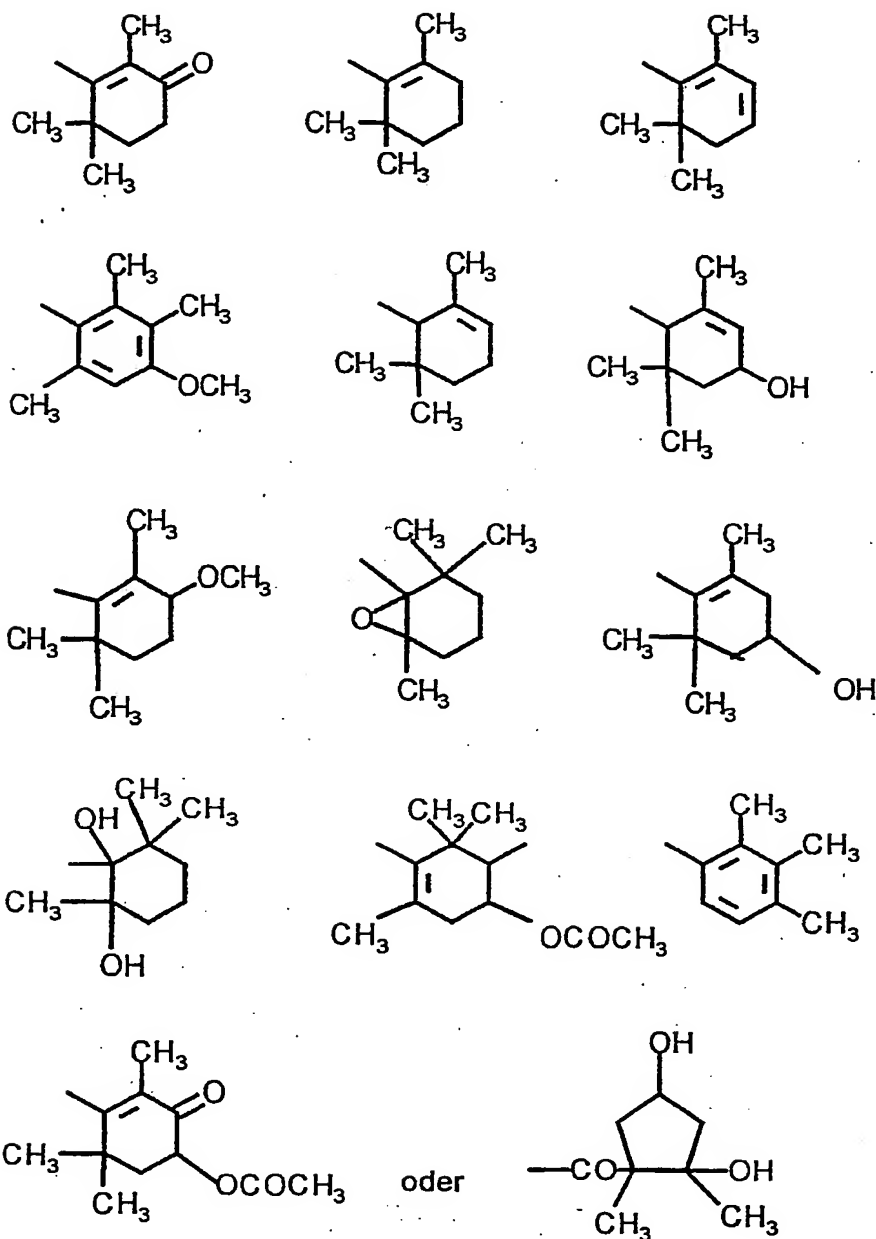


(XI)



(XII)

worin n die Zahlen 1, 2, 3, 4 oder 5 bezeichnet und R₄ für ein Radikal der Formeln:



wobei in der Formel (XIII) m die Zahlen 1, 2, 3, 4 oder 5 meint, R_3 in der Formel (XIV) Wasserstoff oder Methyl bezeichnet und R_5 in der Formel (XVII) C_1 bis C_{32} -Alkyl oder C_2 bis C_{32} -Alkenyl, bzw. Alkapolyen bedeutet, mit einem Chlorierungs- oder Bromierungsmittel, wie z. B. Thionylchlorid, Oxalylchlorid oder Oxalylbromid und anschließender Umsetzung mit Citronellol, Geraniol, Farnesol, Phytol oder Isophytol bei einer Temperatur von 40 bis 120°C in einem indifferenten Lösungsmittel wie z. B. Toluol oder Xylol und in Gegenwart eines Katalysators wie z. B. Dimethylformamid oder p-Dimethylaminopyridin.

Die neuen biotensiden Ester der Formeln (I) bis (VII) eignen sich als Lösungsvermittler, bzw. Cotenside (d. h. Hydrotrope) bei der Herstellung spontan dispergierbarer Konzentrate, welche pharmazeutische und/oder kosmetische Wirkstoffe enthalten.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind deshalb auch spontan dispergierbare Konzentrate von pharmazeutischen und kosmetischen Wirkstoffen, welche die neuen biotensiden Ester der Formeln (I) bis (VII) als Lösungsvermittler bzw. Cotenside (Hydrotrope) enthalten.

Verdünt man diese erfindungsgetreuen Konzentrate mit Wasser, so bilden sich überraschenderweise spontan Mikromizellen aus, deren Teilchenradius deutlich unter dem der Masse liegt, das bislang für derartige Mizellen als üblich galt.

Die entstehende "Ultra-Mikroemulsion" besitzt, dank des kleinen Teilchenradius der sich ausformenden Mikromizellen, eine hervorragende Phasenstabilität, ein beachtlich erhöhtes Permeationsvermögen (Transfu-

sion) und eine sehr gute Spreitung. Die beschriebenen Eigenschaften der aus erfindungsgemäßen Konzentraten mit eingearbeiteten pharmazeutischen und kosmetischen Wirkstoffen zubereiteten Mikroemulsionen führen dazu, daß deren biologische Wirkungsweise dank erhöhter Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe überraschenderweise maßgeblich gesteigert wird.

Alle experimentellen Beobachtungen an dergestalt ausgebildeten Ultramikroemulsionen lassen sich einheitlich durch die Annahme deuten, daß die ausgewählten Tenside und Cotenside als ausgewogenes System genommen in der wäßrigen Phase organisierte Aggregate, sog. Mizellen bilden. Sie besitzen mehr oder weniger kugelförmige Gestalt, mit einem hydrodynamischen Radius von 1,5 bis 3 nm. Die Tenside und Hydrotrope (Cotenside) lassen zwischen der äußeren, wäßrigen Phase und der inneren, öligen Phase der Mikroemulsion [enthaltend die pharmazeutischen oder kosmetischen Wirksubstanzen, gelöst im biotensiden Lösungsvermittler der Formeln (I) bis (VII)] eine Grenzschicht entstehen, wodurch die Mischung dieser beiden Phasen unterbleibt. In der öligen, inneren Phase liegen die Wirksubstanz-Moleküle in monomerer oder in oligomer agglomerierter Form vor.

Die Mizellen der Wirksubstanz-haltigen inneren Phase der erfindungsgemäßen Ultramikroemulsionen sind an der Grenzschicht mit einem Tensidmantel geschützt, was sie instand setzt, leicht durch die Zellmembran ins Innere der Zelle zu diffundieren. Die Diffusion durch die Plasmamembran von Tumorzellen erfolgt ausschließlich aufgrund thermischer Molekularbewegungen.

Die Richtung, die ein konkreter Diffusionsvorgang einschlägt, wird vom Konzentrationsunterschied bestimmt, welcher an der Plasmamembran zwischen außerhalb und innerhalb der einzelnen Zelle besteht. Die Diffusion verläuft solange entlang dem Konzentrationsgefälle, bis es abgebaut ist. Zwischen der extrazellulären Zone und dem Inneren der einzelnen Zelle wird die Konzentration an Wirksubstanz, bzw. am Wirkstoffsystem ("multiple drug system") ausgeglichen, wobei auch verzögerte Abgabeeffekte ("slow release effects") auftreten können. Derartige Diffusionsvorgänge verlaufen unabhängig von jeglicher Energiezufuhr. Sie haben keinen Bezug auf die zelluläre Stoffwechselenergie.

Die Diffusionsgeschwindigkeit gehorcht dem Fick'schen Gesetz für Diffusionsvorgänge in Richtung eines Konzentrationsgefälles:

$$\frac{dm}{dt} \frac{1}{q} = -D \frac{dc}{dx} \quad \text{GLEICHUNG (A)}$$

wobei dm die Menge in Mol der eine Zellmembranoberfläche q (in cm²) durchdringenden Wirkstoffmoleküle pro Zeit dt (in Sekunden) ist. D ist der Diffusionskoeffizient und dc der Konzentrationsunterschied über die Distanz dx.

Nach Nernst ist der Diffusionskoeffizient abhängig von der absoluten Temperatur und dem Reibungswiderstand f

$$D = \frac{R}{N} \frac{T}{f} = \frac{kT}{f} \quad \text{GLEICHUNG (B)}$$

Der Reibungswiderstand hängt gemäß dem Stoke'schen Gesetz

$$f = 6 \pi \eta r \quad \text{GLEICHUNG (C)}$$

von der Viskosität der diffundierenden Lösung und vom Radius der diffundierenden Partikel ab. Durch Substitution von f mit $6 \pi \eta r$ in der Nernst-Gleichung erhält man die Sutherland-Einstein Gleichung für den Diffusionskoeffizienten

$$D = \frac{RT}{N} \frac{1}{6 \pi \eta r} = \frac{kT}{6 \pi \eta r} \quad \text{GLEICHUNG (D)}$$

worin k die Boltzmann-Konstante darstellt.

Wird bei einem Diffusionsvorgang ein gleichmäßiger Konzentrationsabfall in der Membran der Tumorzelle angenommen, so kann der Ausdruck

$$\frac{dc}{dx}$$

im Diffusionsgesetz durch

$$\frac{\Delta c}{x}$$

ersetzt werden. (Konzentrationsunterschied Δc über der Zellmembran der Dicke x). x ist für eine bestimmte Zellmembran eine konstante Größe, weshalb man sie zusammen mit dem Diffusionskoeffizienten zu einer neuen Konstanten, dem Permeabilitätskoeffizienten P , vereinigen kann

$$P = \frac{D}{x} \quad \text{GLEICHUNG (E)}$$

Der Ausdruck

$$\frac{dm}{dt} = \frac{1}{q}$$

in der Diffusionsgleichung wird der Flux J genannt und hat die Dimension Mol pro Sekunde pro cm^2 . Das negative Vorzeichen auf der rechten Seite der Diffusionsgleichung deutet an, daß der Transport der Wirkstoffmoleküle oder des Wirkstoffsystems in Richtung der abnehmenden Konzentration abläuft.

Es ist somit

$$J = -F\Delta c = -\frac{RT}{Nx} \frac{1}{6 \pi \eta r} \Delta c = \frac{kT}{x} \frac{1}{6 \pi \eta r} -\Delta c$$

GLEICHUNG (F)

Aus dieser Gleichung folgt, daß die Geschwindigkeit des Diffusionsvorganges, bzw. die Stärke des Wirkstofftransportes durch die Membran der Tumorzelle bestimmt wird:

- 1. vom Konzentrationsunterschied Δc in den beiden Kompartimenten
- 2. vom Teilchenradius des diffundierenden Wirkstoffmoleküls oder Wirkstoffsystems
- 3. von der Viskosität der diffundierenden wäßrigen Lösung (Emulsion)
- 4. von der Temperatur.

Die erfindungsgemäß spontan dispergierbaren Konzentrate enthalten:
 0,001 bis 30 Gewichts-% einzelner oder mehrerer pharmazeutischer oder kosmetischer Wirkstoffe
 0,001 bis 50 Gewichts-% eines erfindungskonformen Esters der Formeln (I) bis (VII), bzw. Kombinationen solcher Ester, als Lösungsvermittler, bzw. Hydrotrop
 0,001 bis 90 Gewichts-% eines pharmaverträglichen Tensides oder Tensidgemisches
 0 bis 10 Gewichts-% eines Vitamins oder Provitamins
 0 bis 10 Gewichts-% einer freien Fettsäure oder einer Aminosäure und übliche Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel.

Unter pharmazeutischen Wirkstoffen sind im vorliegenden Falle alle üblicherweise in der Humanmedizin verwendbaren Wirkstoffe zu verstehen. Hierzu zählen z. B.:

Beta-Blocker

Pindolol [1-(4-Indolyloxy)-3-isopropylamino-2-propanol]
 Propanolol [1-Isopropylamino-3-(1-naphthyloxy)-2-propanol]
 Oxprenolol [1-(o-Allyloxyphenoxy)-3-isopropylamino-2-propanol]
 Metoprolol [Di-(+ -)-1-(isopropylamino)-3-[p-[2-methoxyäthyl]-phenoxy-2-propanol]-L (+) tartrat]
 Labetalol [5-[1-Hydroxy-2[(1-methyl-3-phenylpropyl-aminoäthyl) salicylamid]

Diuretica

Acetazolamid [5-Acetamido-1,3,4-thiadiazol-2-sulfonamid]
 Hydrochlorothiazid [6-Chlor-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazin-7-sulfonamid-1,1-dioxid]
 Chlortalidon [1-Oxo-3-(3-sulfamyl-4-chlorphenyl)-3-hydroxyisoindolin]
 Metolazon [7-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-4-oxo-3-o-tolyl-6-chinazolinsulfonamid]

Schwache Beruhigungsmittel

Diazepam [7-Chlor-1,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on]
 Medazepam [7-Chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on]

5

Starke Beruhigungsmittel

Sulpirid [N-(1-Äthyl-2-pyrrolidiny-methyl)-2-methoxy-5-sulfamoylbenzamid]

Muskelentspannende Mittel

10

Baclofen [β -(Aminoäthyl)-p-chlorhydrozimtsäure]

Antibiotica

15

Sulfamethoxazol [5-Methyl-3-sulfanilamido-isoxazol]
 Trimethoprim [2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin]
 Chloramphenicol [D (-)-threo-2-dichlor-acetamido-1-(4-nitrophenyl)-1,3-propandiol]
 Cefaclor [3-Chloro-7-D(2-phenyl-glycinamido)-cephalosporansäuremonohydrat]
 Cefradin [7-(D-2-Amino-2-(1,4-cyclohexadien-1-yl)-acetamido)-3-methyl-cephalosporansäure]
 Bacampicillin [1-Äthoxycarbonyloxy-äthyl-6-(D- α -aminophenyl-acetat-amido)-penicillinat]
 Minocyclin [7-Diäthylamino-6-desoxy-6-desmethyltetracyclin]
 Sulfadoxin [N'-(5,6-Dimethoxy-4-pyrimidiny)-sulfanilamid]
 Sulfamethoxazol [3-Methyl-3-sulfanil-amido-isoxazol]
 Sulfisoxazol [3,4-Dimethyl-5-sulfanil-amido-isoxazol]
 Sulfadimethoxin [2,4-Dimethoxy-6-sulfanilamido-1,3,diazin]

25

Dermatologica

Chlorquinaldol [5,7-Dichlor-8-hydroxy-chinaldin]
 Crotamiton [N-Crotonyl-N-äthyl-o-toluidin]
 Diamthazol [6(-)-2-Dimethylamino-äthoxy-(β -diäthylamino)-benzothiazol-dihydrochlorid]
 Flumethason-pivalat [6 α ,9-Difluor-11 β ,17,21-trihydroxy-16 α -methylpregna-1,4-dien-3,20,dion-21-pivalat]
 Tretinoin [Vitamin-A-Säure]

35

Corticosteroide

Cortison [17 α -21-Dihydroxy-pregn-4-en-3,11,20-trien-21-acetat]
 Prednison [11 β -17,21-Trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion]
 Dexamethason [9-Fluor-11 β ,17,21-dihydroxy-16 α -methyl-pregna-1,4-dien-3,20-dion]
 Desoxycorton-acetat [21-Hydroxy-pregn-4-en-3,20-dion-acetat]

40

Coronarmittel

Pentaerythryltetranitrat (PETN)
 Nitroglycerin (Glyceryltrinitrat)
 Pindolol [1-(4-Indolyloxy-3-isopropylamino-2-propanol)]

45

Cytostatica

50

Melphalan [p-Di-(2-chloräthyl)-amino-L-phenylalanin]
 Procarbazin [p-(N'-Methyl-hydrazinomethyl)-N-isopropyl-benzamid]
 Dactinomycin [Actinomycin D]
 Polyöstradiolphosphat
 Cyclophosphamid [N,N-bis-(β -Chloräthyl)-amino-1-oxa-3-aza-2-phosphocyclohexan-2-oxid]

55

Entzündungshemmende Mittel

Mefenaminsäure [3-Xyl-2-aminobenzoessäure]
 Dexamethason [9-Fluor-11 β ,17,21-trihydroxy-16 α -methyl-pregna-1,4-dien-3,20-dion]
 Hydrocortison [17 α -Hydroycorticosteron]

60

Coronardilatoren

Nifedipin [1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(o-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-dimethylester]
 Isosorbid-dinitrat [1,4,3,6-Dianhydrosorbit-2,5-dinitrat]
 Nitroglycerin (Glyceryl-trinitrat)
 Dipyramidol [2,6-Bis-(diäthanolamino)-4,8-dipiperidino (5,4-dipyrimidin)]

65

Periphere Vasodilatoren

- Cinepazid [4-(3,4,5-Trimethoxy-cinnamoyl)-1-piperazin-essigsäurepyrrolidid]
 Cyclandelat [3,3,5-Trimethyl-cyclohexylmandelat]
 5 Cinnazarin [1-trans-Cinnamyl-4-diphenylmethyl-piperazin]
 Pentoxifyllin [3,7-Dimethyl-1-(5-oxo-hexyl)-xanthin]

Antirhythmica

- 10 Procainamid [4-Aminobenzoesäure- β -diäthylaminoäthylamid]
 Disopyramid [4-Diisopropylamino-2-phenyl-2-(2-pyridyl)-butyramid]

Antigichtmittel

- 15 Allopurinol [1H-Pyrazolo-(3,4-d)-pyrimidin-4-ol]

Antiepileptica

- Phenytoin [Diphenylhydantoin]; [5,5-Diphenyl-2,4-imidazolidin-dion]
 20 Carbamazepin [5-Carbamoyl-5H-dibenz(b,f)azepin]

Antihistaminica

- Chlorphenamin [(3-(p-Chlorphenyl)-3-(2-pyridyl)-propyl)dimethylamin]
 25 Clemastin [Hydrogenfumarat]; [1-Methyl-2-[2-(α -methyl-p-chlor-diphenylmethoxy)äthyl]pyrrolidin]
 Mequitazin [10-(3-Chinuclidinylmethyl)phenothiazin]
 Alimemazin [10-(3-Dimethylamino-2-methyl-propyl)-phenothiazin]

Mittel gegen Übelkeit und Schwindel

- 30 Domperidon [5-Chlor-1-[1-(3-[2-oxo-1-benzimidazoliny]-propyl)-4-piperidyl]-2-benzimidazolinon]
 Betahistin [2-[2-Methylaminoäthyl]pyridin]
 Metoclopramid [4-Amino-5-chlor-N-(2-diäthylaminoäthyl)-2-methoxybenzamid]

Blutdrucksenkende Mittel

- 35 Reserpin [3,4,5-Trimethoxybenzoyl-methylreserpat]
 Rescinnamin [3,4,5-Trimethoxy-methylreserpat]
 Methyldopa [L- α -Methyldopa]; [L-3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-methylalanin]
 40 Clomidinhydrochlorid [2,6-Dichlor-N-2-imidazolidinyliden-benzamin hydrochlorid]

Sympathomimetica

- Isoproterenol [N-Isopropyl-nor-adrenalin]
 45 Etilefrin [DL-1-(α -Äthylaminomethyl)-m-hydroxy-benzylalkohol]

Expectorantien

- Carbocystein [(S-Carboxymethyl)cystein]
 50 Bromhexin [N-Cyclohexyl-N-methyl-(2-amino-3,5-dibrom-benzyl)amin HCL]
 L-Äthylcystein
 L-Methylcystein

Orale Antidiabetica

- 55 Glibenclamid [N-4-2-(5-Chlor-2-methoxy-benzamido)-äthyl-phenylsulfonyl-N'-cyclohexyl-harnstoff]
 Tolbutamid [N-(4-Tolylsulfonyl)-N'-n-butyl-harnstoff]

Cardiovasculäre Mittel

- 60 Ubidecarenon
 Adenosin [6-Amino-9- β -D-ribo-furanosyl-9H-purin]

Immunsuppressivum

- 65 Ciclosporin
 Die neuen biotensiden Ester der Formeln (I) bis (VII) sind in bevorzugter Weise als Lösungsvermittler, bzw. Cotenside (Hydrotrope) für die Herstellung von spontan dispergierbaren Konzentraten von folgenden antitu-

moralen Wirkstoffen geeignet:	
Ergosta-5,7-dien-3-ol-9-hexadecenoat (Ergosta-5,7-dienylpalmitoleat)	
Ergosta-8,22-dien-3-ol-14-methyl-4,9-octadecenoat (14 α -Methylergosta-8,22-dienyleat)	
Lanost-8-en-3-ol-9-octadecenoat (Dihydrolanosterol-oleat)	
Ergost-5-en-3-ol-9,12,15-octadecatrienoat (Dihydrobrassicasteryl-linolenat)	5
Ergost-5-en-3-ol-9,12-octadecadienoat	
Ergost-5-en-3-ol-9-octadecenoat (Dihydrobrassicasteryl-oleat)	
Ergosta-7,24 (28)-dien-3-ol-4-methyl-9-octadecenoat (Gramisteryl-oleat)	
Stigmasta-8,24 (28)-dien-3-ol-9,12-octadecadienoat (Δ^7 -Avenasteryl-linoleat)	
Ergosta-7,24 (28)-dien-3-ol-4-methyl-9,12-octadecadienoat (Gramisteryl-linoleat)	10
Stigmast-24 (28)-en-3-ol-9,12-octadecadienoat	
Ergosta-5,22-dien-3-ol-4,23-dimethyl-9-octadecenoat	
Ergostan-3-ol-4-methyl-9-octadecenoat	
5 α -Stigmastan-3- β -ol-linolenat	
5 α -Stigmastan-3- β -ol-oleat	15
Stigmastan-3-ol-9,12-octadecadienoat (5 α -Stigmastan-3- β -ol-linoleat)	
22-Dihydrospinasteryl-linoleat	
Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-9,12-octa-decadienoat (Ergosterol-Linoleat)	
Stigmasta-5,24 (28)-dien-3-ol-9-octadecenoat	
Stigmasta-5,24 (28)-3-ol-9,12-octadecadienoat	20
Stigmasta-5-en-3-ol-5,8,11,14-eicosatetraenoat (β -Sitosterol-Arachidonat)	
Ergost-5-en-3-ol-5,8,11,14-eicosatetraenoat	
Stigmasta-7,24 (28)-dien-ol-4-methyl-9,12-octadecadienoat	
Cholest-5-en-3-ol- (3 β)-9-hexadecenoat (Cholesteryl-trans-9-hexadecenoat)	
Ergost-7-en-3-ol-9,12,15-octadecatrienoat	25
Ergost-5-en-3-ol-9,12,15-octadecatrienoat (Campesteryl-linolenat)	
Ergostan-3-ol-9,12-octa-octadecadienoat	
Cholest-7-en-3-ol-9,12-octa-octadecadienoat	
Ergosta-5,24 (28)-dien-3-ol-9-hexadecenoat	
Cholestan-3-ol-9-hexadecenoat	30
Ergosta-5,22-dien-3-ol-octadecenoat (Brassicasteryl-oleat)	
Cholest-7-en-3-ol-9-octadecenoat (Lathosteryl-oleat)	
Lanosta-8,24-dien-3-ol-9-octadecenoat (Lanosterol-oleat)	
Stigmasta-5,24 (28)-dien-3-ol-9-octadecenoat (Fucosteryl-oleat)	
Cholesta-5,22-dien-3-ol-9-octadecenoat (Desmosteryl-oleat)	35
Ergost-5-en-3-ol-12-octadecadienoat (Campesteryl-linoelate)	
Ergosta-5,22-dien-3-ol-9-octadecenoat	
Ergost-22-en-3-ol-9-hexadecenoat	
Cholesta-5,22-dien-3-ol-9-hexadecenoat	
Ergosta-5,22-dien-3-ol-9,12-octadecadienoat (Brassicasteryl-linoleat)	40
Ergosta-7,24 (28)-dien-3-ol-9,12-octadecadienoat	
Stigmasta-5,22-dien-3-ol-9,12,15-octadecatrienoat (Stigmasteryl-linolenat)	
Stigmasta-5,22-dien-3-ol-9,12-octadecadienoat (Stigmasteryl-linoleat)	
Cholest-5-en-3-ol- (3 β)-5,8,11,14-eicosatetraenoat	
Cholest-5-en-3-ol- (3 β)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaenoat	45
Cholest-5-en-3-ol- (3 β)-9,12-octadecadienoat	
Cholesta-8, (14), 24, dien-3-ol-9-octadecenoat (Zymosteryl-oleat)	
Ergost-5-en-3-ol-9-octadecenoat (Campesteryl-oleat)	
Cholest-5,7,9 (11)-trien-3-ol-9-octadecenoat	
(Cholesta-5,7,9 (11))-trien-3 β -yl-oleat	50
Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-9-hexadecenoat (Ergosteryl-9-hexadecenoat)	
Cholest-5-en-3-ol- (3 β)-11-octadecenoat (Cholesteryl-11-octadecenoat)	
Cholest-5-en-3-ol- (3 β)-9,12-octadecadienoat (Cholesteryl-9,12-octadecadienoat)	
Cholest-5-en-3-ol- (3 β)-9-octadecenoat (Cholesterol-elaidat)	
5 α -Stigmasta-7,22-dien-3 β -ol-oleat (α -Spinasterol-oleat)	55
Cholest-5-en-3-ol- (3 β)-9-hexadecenoat (Cholesterol-palmitoleat)	
Cholestan-3-ol-9,12,15-octadecatrienoat (Cholestanol-linolenat)	
Cholest-5-en-3-ol- (3 β)-11-octadecenoat (Cholesterol-11-octadecenoat)	
Cholesta-5,7-dien-3-ol-9-octadecenoat	
Cholesta-5,7-dien- (3 β)-ol-linoleat (Cholecalciferon-linoleat; Cholecalcitol-linoleat)	60
Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-9-octadecenoat (Ergosterol-oleat)	
Stigmast-5-en-3-ol-9-octadecenoat (β -Sistosterol-oleat)	
Stigmast-5-en-3-ol-9,12-octadecadienoat (β -Sistosterol-linoleat)	
Stigmast-5-en-3-ol-9,12,15-octadecatrienoat (β -Sistosterol-linolenat)	
Cholest-5-en-3-ol- (3 β)-9,12,15-octadecatrienoat (Cholesteryl-linolenat)	65
Cholestan-3-ol-9-octadecenoat (Cholestanol-oleat)	
Cholestan-3-ol-9,12-octadecadienoat (Cholestanol-linoleat)	
Cholest-5-en-3-ol- (3 β)-9-hexadecenoat (Cholesterol-9-hexadecenoat)	

- Cholest-5-en-3-ol-(3 β)-5,8,11,14-eicosatetraenoat (Cholesterol-arachidonat)
 Cholest-5-en-3-ol-(3 β)-9,12-octadecadienoat (Cholesterol-linoleat)
 Cholest-5-en-3-ol-(3 β)-9-octadecenoat (Cholesterol-oleat)
 β -Sitosterol-undecenoat
 5 β -Sitosterol-lauroylat
 β -Sitosterol-palmitat
 Stigmasterol-undecenoat
 Stigmasterol-laurat
 Stigmasterol-palmitat
 10 γ -Sitostanol-oleat
 γ -Sitostanol-linoleat
 γ -Sitostanol-linolenat
 γ -Sitosterol-oleat
 Cholest-5-en-3 α -ol-oleat
 15 5- α -Stigmastan-3 β -ol-oleat
 5- α -Stigmastan-3 β -ol-linolenat
 Cholesta-5,7-dien-3 β -ol-linoleat
 Cholecalciferol-linolenat (Cholecalcitol-linoleat)
 10- α -Ergosta-5,7,22-trien-3 β -ol-linoleat
 20 Stigmast-5-en-3-ol-dodecenoat (β -Sitosterol-2-dodecenoat)
 Ergost-5-en-3-ol-dodecenoat (Campesterol-10-dodecenoat)
 Cholest-7-en-3-ol-dodecenoat
 Stigmasta-5,22-dien-3-ol-dodecenoat (Stigmasterol-2-dodecenoat)
 γ -Sitosterol-dodecenoat
 25 Cholest-5-en-3-ol-10-undecenoat
 Cholest-5-en-3-ol-2-dodecenoat
 5-Cholestan-3 β -ol-2-dodecenoat
 Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-all-trans-retinat
 Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-13-cis-retinat
 30 Cholest-5-en-13-cis-retinat
 Stigmast-5-en-3-ol-all-trans-retinat (β -Sitosterol-all-trans-retinat)
 Stigmast-5-en-3-ol-13-cis-retinat (β -Sitosterol-13-cis-retinat)
 Stigmast-5-en-3-ol-azafrinat
 Stigmasta-5,22-dien-3-ol-all-trans-retinat (Stigmasterol-all-trans-retinat)
 35 Stigmasta-5,22-dien-3-ol-13-cis-retinat (Stigmasterol-13-cis-retinat)
 Stigmasta-5,22-dien-3-ol-arachidonat
 Stigmasta-5,22-dien-3-ol-azafrinat
 Stigmasta-5,22-dien-3-ol-1,2-dipalmitoyl-glycero-phosphatid
 Stigmasta-5,22-dien-3-ol-1,2-dipalmitoyl-glycero-thiophosphatid
 40 Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-1,2-dipalmitoyl-glycero-phosphatid
 Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-crotonat
 Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-caproylat
 Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-10-undecenoat
 Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-2-trans-dodecenoat
 45 Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-palmitat
 Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-oleat
 Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-linoleat
 Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-linolenat
 Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-arachidonat
 50 Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-azafrinat
 β -Oestradiol-3,17-di-all trans-retinat
 β -Oestradiol-3-benzoat-17-retinat
 Cholecalciferol-caproylat
 Ergocalciferol-caproylat
 55 Cholecalciferol-10-undecenoylat
 Ergocalciferol-10-undecenoylat
 Cholecalciferol-laurat
 Ergocalciferol-laurat
 Cholecalciferol-palmitat
 60 Ergocalciferol-palmitat
 Cholecalciferol-linoleat
 Ergocalciferol-linoleat
 Cholecalciferol-linolenat
 Ergocalciferol-linolenat
 65 Cholecalciferol-all trans-retinat
 Ergocalciferol-all trans-retinat
 Cholecalciferol-3-ol-1,2-dipalmitoylglycero-phosphatid
 Cholecalciferol-3-ol-1,2-dipalmitoylglycero-thiophosphatid

Cholecalciferol-geranyl-phosphatid	
Cholecalciferol-farnesyl-phosphatid	
Ergocalciferol-3-ol-1,2-dipalmitoyl-glycero-phosphatid	
Ergocalciferol-3-ol-1,2-dipalmitoyl-glycero-thiophosphatid	
Ergocalciferol-geranyl-phosphatid	5
Ergocalciferol-farnesyl-phosphatid	
DL- α -Tocopherol-10-undecenoat	
DL- α -Tocopherol-palmitat	
DL- α -Tocopherol-all trans-retinat	
DL- α -Tocopherol-13 cis-retinat	10
Malonsäure-bis-Stigmasterylester	
Bernsteinsäure-bis-Stigmasterylester	
Glutarsäure-bis-Stigmasterylester	
Adipinsäure-bis-Stigmasterylester	
Pimelinsäure-bis-Stigmasterylester	15
Suberinsäure-bis-Stigmasterylester	
Azelainsäure-bis-Stigmasterylester	
Sebacinsäure-bis-Stigmasterylester	
Azelainsäure-bis- β -Sitosterylester	
Sebacinsäure-bis- β -Sitosterylester	20
Azelainsäure-bis-Ergosterylester	
Sebacinsäure-bis-Ergosterylester	
Azelainsäure-bis-Cholesterylester	
Sebacinsäure-bis-Cholesterylester	
Maleinsäure-bis-Stigmasterylester	25
Fumarsäure-bis-Stigmasterylester	
Maleinsäure-bis- β -Sitosterylester	
Fumarsäure-bis- β -Sitosterylester	
Maleinsäure-bis-Ergosterylester	
Fumarsäure-bis-Ergosterylester	30
Maleinsäurebis-Cholesterylester	
Fumarsäure-bis-Cholesterylester	
Azelainsäure-Calciferyl-diester	
Sebacinsäure-Calciferyl-diester	
Azelainsäure-Cholecalciferyl-diester	35
Sebacinsäure-Cholecalciferyl-diester	
Azelainsäure-DL- α -Tocopheryl-diester	
Sebacinsäure-DL- α -Tocopheryl-diester	

Die erfindungsgemäß einzusetzenden Tenside oder Tensidgemische können anionaktiv, kationaktiv, amphoter oder nicht-ionogen sein. Am besten sind sie nicht-ionogen und haben ein HLB-Verhältnis (d. h. eine "hydrophilic-lipophilic-balance") zwischen 2 und 18; bevorzugt liegt er zwischen 2 und 6 einerseits und 10 und 15 andererseits. HLB-Werte geben Auskunft über die hydrophilen und lipophilen Eigenschaften eines Emulgators. Vgl. dazu "Hydrophile-Lipophile Balance: History and recent Developments" von Paul Becher im Journal of Dispersion Science and Technology: 5 (1), 81-96 (1984).

Geeignete an ionische Tenside können sowohl sog. wasserlösliche Seifen als auch wasserlösliche synthetische Verbindungen sein.

Als Seifen eignen sich die Alkali-, Erdalkali- oder gegebenenfalls substituierten Ammoniumsalze von höheren Fettsäuren (C₁₀ bis C₂₂), wie z. B. die natürlichen Na- oder K-Salze der Öl- oder Stearinsäure, oder von natürlichen Fettsäuregemischen, welche sich u. a. aus Kokosnuß- oder Talgöl gewinnen lassen. Ferner sind als Tenside auch die Fettsäure-Methyltaurinsalze, sowie modifizierte und nicht-modifizierte Phospholipide zu erwähnen.

Häufiger werden jedoch sogenannte synthetische Tenside verwendet, insbesondere Fettsulfonate, Fettsulfate, sulfonierte Benzimidazol-Derivate oder Alkylarylsulfonate.

Die Fettsulfonate und -sulfate liegen in der Regel als Alkali-, Erdalkali- oder gegebenenfalls substituierte Ammoniumsalze vor und weisen im allgemeinen einen Alkylrest mit 8 bis 22 C-Atomen auf, wobei Alkyl auch den Alkylteil von Acylresten einschließt. Beispiele hierfür sind das Na- oder Ca-Salz der Ligninsulfosäure, des Dodecylschwefelsäureesters und Sulfonsäuren von Fettalkohol-Äthylenoxyd-Addukten. Die sulfonierten Benzimidazol-Derivate enthalten vorzugsweise zwei Sulfonsäuregruppen und einen Fettsäurerest mit etwa 8 bis 22 C-Atomen. Alkylaryl-Sulfonate sind beispielsweise die Na-, Ca- oder Triäthanolaminsalze der Dodecylbenzol-Sulfonsäure, der Dibutyl-naphthalinsulfonsäure oder eines Naphthalinsulfonsäure-Formaldehyd-Kondensationsproduktes.

Als nichtionische Tenside stehen in erster Linie zur Wahl die Polyglykolätherderivate von aliphatischen oder cycloaliphatischen Alkoholen, gesättigten oder ungesättigten Fettsäuren und Alkylphenolen, welche 3 bis 30 Glykoläthergruppen und 8 bis 20 C-Atome im (aliphatischen) Kohlenwasserstoffrest und 6 bis 18 C-Atome im Alkylrest enthalten können.

Weiterhin kommen als nichtionische Tenside in Frage die wasserlöslichen, 20 bis 250 Äthylenglykoläthergruppen und 10 bis 100 Propylenäthergruppen enthaltenden Polyäthylenoxydaddukte an Polypropylen glykol und Alkylpolypropylen glykol mit 1 bis 10 C-Atomen in der Alkylkette. Die genannten Verbindungen enthalten

üblicherweise pro Propylenglykoleinheit 1 bis 5 Äthylenglykoleinheiten.

Als Beispiele nicht-ionischer Tenside seien erwähnt:

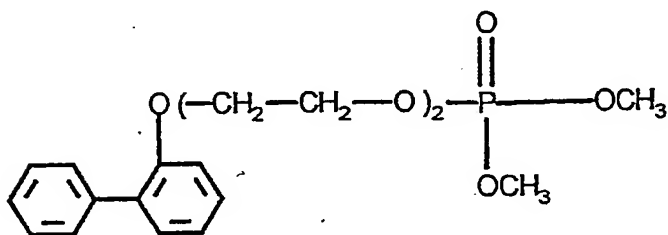
Nonylphenolpolyäthoxyäthanol, Ricinusölpolyglykoläther, Polypropylenpolyäthlenoxyd-Addukte, Tributylphenoxypolyäthoxyäthanol, Polyäthylenglykol und Octylphenoxypolyäthoxyäthanol. Überdies kommen auch

Fettsäureester von Polyoxyäthylensorbitan, wie das Polyoxyäthylensorbitan-Trioleat, in Betracht.
Bei den kationischen Tensiden handelt es sich vor allem um quaternäre Ammoniumsalze, welche als N-Substituenten mindestens einen Alkylrest mit 8 bis 22 C-Atomen enthalten und als weitere Substituenten niedrige, gegebenenfalls halogenierte Alkyl-, Benzyl- oder niedrige Hydroxy-alkylreste aufweisen. Die Salze liegen vorab als Halogenide, Methylsulfate oder Äthylsulfate vor, z. B. das Stearyltrimethylammoniumchlorid oder das Benzyl-di(2-chloräthyl)äthylammoniumbromid.

In hohem Masse bevorzugt zur Herstellung von erfindungsgemäßen, spontan dispergierbaren Konzentraten sind einerseits Phosphorsäure-estertenside, wie z. B.

Tristyrylphenolpolyoxyäthyl-18-mono/dimethyl-phosphorsäureester (Soprophor® FL, Rhône-Poulenc);

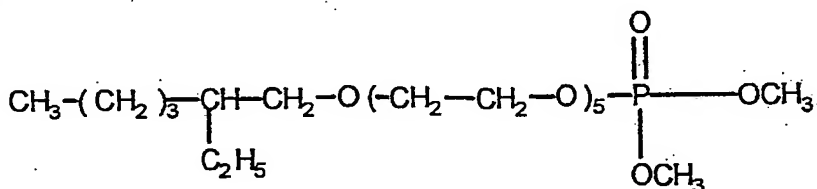
Nonylphenol-10-polyoxyäthyl-18-mono/dimethylphosphorsäureester (Diphasol® 3873, CIBA-GEIGY);



(Tensid 508, CIBA-GEIGY);

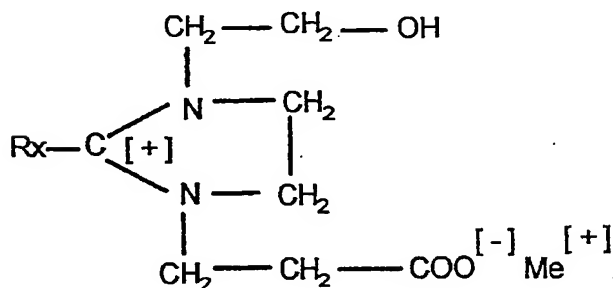
Tinovetin® JU (CIBA-GEIGY), ein Hydroxybiphenyl-10-Äthoxy-Phosphorsäureester;

Butyl-mono-4-Äthoxy-Phosphorsäureester (Zerostat® AT, CIBA-GEIGY), bzw.



(Zerostat® AN, CIBA-GEIGY)

und andererseits Betainverbindungen, d. h. amphotere, salz- und wasserfreie Imidazolderivate, wie z. B.:



worin Me⁺ für Wasserstoff, Alkali- und Erdalkaliatome und R_x für C₁- bis C₃₂-Alkyl oder C₂- bis C₃₂-Alkenylgruppen stehen.

Alle technischen Tenside wurden vor dem Eintrag in die spontan dispergierbaren Konzentrate mittels Filtration, bzw. Chromatographie über neutralem Aluminiumoxyd mit einem inerten Lösungsmittel wie z. B. Tetrahydrofuran, Äthylalkohol oder Methylenchlorid gereinigt.

Als Zusätze in die erfindungsgemäßen spontan dispergierbaren Konzentrate eignen sich Vitamine und Provitamine (wie z. B. Vitamin A, Retinol, Carotine, Tocopherole), sowie auch freie Fettsäuren wie etwa: Valeriansäure, Isovaleriansäure, Sorbinsäure, Isocaprinsäure, Pelargonsäure, Laurinsäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Arachidsäure, Behensäure, Hexacosansäure, Octacosansäure, Pentadecansäure, Decenylsäure, Undecenylsäure, Dodecenylsäure, Oleinsäure, Linolsäure, Linolensäure, Arachidonsäure, Erucasäure, etc.

Die mit den erfindungskonformen, neuen biotensiden Estern der Formeln (I) bis (VII) als Lösungsmittlern, bzw. Co-Emulgatoren (Hydrotropen) hergestellten, spontan dispergierbaren Konzentrate von pharmazeuti-

schen und kosmetischen Wirkstoffen lassen sich in die gängigen pharmazeutischen und kosmetischen Zubereitungen und Darreichungsformen wie Dragées, Tabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Pellets, Crèmen, Salben, Gels, Tinkturen oder Zäpfchen zusammen mit den üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln und Stabilisierungsmitteln einarbeiten.

Werden diese spontan dispergierbaren Konzentrate mit Wasser verdünnt, welches nach den Vorschriften der nationalen Pharmakopöen für intravenöse Lösungen keim- und pyrogenfrei gemacht wurde, so entstehen stabile Mikroemulsionen, die als solche injiziert werden können. Derartige Injektionslösungen werden üblicherweise kurz vor der Anwendung hergestellt; falls erforderlich, können zu diesen wäßrigen Injektionspräparaten, ohne daß deren Stabilität beeinträchtigt würde, Lösungsmittel, Stabilisierungsmittel, Konservierungsmittel und Zusätze für die Bereitung isotonischer Lösungen hinzugegeben werden. Die auf die beschriebene Weise erhaltenen Injektionspräparate werden intravenös, intramuskulär, subkutan oder in einer anderen geeigneten Art verabreicht.

Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls pharmazeutische Präparate, welche die mit den erfindungsgetreuen neuen biotensiden Estern der Formeln (I) bis (VII) als Lösungsvermittlern, bzw. Cotensiden (Hydrotropen) hergestellten, spontan dispergierbaren Konzentrate von pharmazeutischen und kosmetischen Wirkstoffen enthalten. Bei diesen pharmazeutischen Präparaten handelt es sich um solche zur enteralen (wie oralen oder rektalen), sowie zur parenteralen oder topischen Verabreichung an Warmblüter.

Die oralen und rektalen Formen der erfindungskonform zusammengesetzten pharmazeutischen Präparate enthalten zwischen 1 bis 95 Gewichts-%, vorzugsweise zwischen 10 bis 95 Gewichts-% des erfindungsgemäßen, spontan dispergierbaren Konzentrates. Sie können z. B. in Dosis-Einheitsform vorliegen, also als Dragées, Micropellets, Tabletten, Suppositorien oder Ampullen und vor allem als Kapseln.

Geeignete pharmazeutisch anwendbare Trägerstoffe für die oralen Formen sind hauptsächlich Füllstoffe, wie Zucker (z. B. Lactose, Saccharose, Mannit oder Sorbit), Cellulosepräparate und/oder Calciumphosphate (z. B. Tricalcium- oder Calciumhydrogenphosphat), ferner Bindemittel wie Stärkekleister unter Verwendung von u. a. Mais-, Weizen-, Reis- oder Kartoffelstärke, Gelatine, Tragant, Methylcellulose, Hydroxyl-Methylcellulose, Hydroxypropyl-Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon und/oder Sprengmittel (wenn erwünscht), wie die obgenannten Stärken, ferner Carboxymethylstärke, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Agar, Alginsäure oder ein Salz davon, wie z. B. Natriumalginat.

Als Fließregulierungsmittel sind z. B. die Polyäthylenglykole Nr. 200 bis 600 geeignet.

Die beim Menschen als Darreichungsform bevorzugten Gelatinekapseln werden mit geeigneten Überzügen versehen, wobei man u. a. konzentrierte Zuckerlösungen — welche gegebenenfalls arabischen Gummi, Talk, Polyvinylpyrrolidon, Polyäthylenglykol und/oder Titandioxid enthalten — Lacklösungen (wäßrige oder solche, die unter Verwendung organischer Lösungsmittel aufbereitet worden sind), oder magensaftresistente Überzüge aus Lösungen von geeigneten Cellulosepräparaten, wie mikrokristalliner Cellulose (AvicelTM), Acetylcellulosephthalat, Hydroxymethylcellulosephthalat (MetoloseTM), Hydroxymethylcelluloseacetatsuccinat (AQOATTM) oder einem Copolymerisat wie Eudragit[®] L 30 D verwendet.

Als erfindungsgemäß besonders geeignete, oral anwendbare pharmazeutische Darreichungsform eignen sich Steckkapseln aus Gelatine und einem Weichmacher, wie Glycerin oder Sorbitol. Die Weich- bzw. Hartgelatine-Kapseln, sowie solche aus AQOATTM (Hydroxypropyl-Methylcellulose-Acetatsuccinat) können das der Erfindung entsprechende, spontan dispergierbare Konzentrat im Gemisch mit Füllstoffen, wie Laktose, Bindemitteln wie Stärke und/oder Gleitmitteln wie Talk oder Magnesium-Stearat und gegebenenfalls mit Stabilisatoren und Antioxydantien wie z. B. α -, β - oder γ -Tocopherol enthalten. Der Einsatz von geeigneten Flüssigkeiten wie flüssigen Polyäthylenglykolen No. 200 bis 600 als Verdünnungsmittel kann sich empfehlen, wobei sich ebenfalls Stabilisatoren und Antioxydantien zufügen lassen.

Zur parenteralen Verabreichung werden die erfindungsgemäßen Konzentrate mit destilliertem Wasser versetzt. Der entstehenden wäßrigen Injektions-Mikroemulsion können viskositätserhöhende Stoffe, wie z. B. Na-Carboxymethylcellulose, Sorbit, Mannit und/oder Dextran, und gegebenenfalls auch Stabilisatoren und Antioxydantien zugefügt werden.

Die pharmazeutischen Präparate für die parenterale Anwendung enthalten vorzugsweise zwischen 0,1 bis 60%, und hauptsächlich zwischen 1 bis 40% des erfindungskonformen, spontan dispergierbaren Konzentrates.

Als topisch anwendbare Präparate, welche sich vornehmlich zur Prophylaxe und Therapie von Hautkrebsarten eignen, kommen z. B. Crèmen, Salben, Pasten, Pomaden, Schäume, Tinkturen und Lösungen in Betracht, welche zwischen 0,01 bis 70% des erfindungsgemäßen Konzentrates enthalten. Für Crèmen und Öl-in-Wasser-Emulsionen, welche mehr als 50% Wasser aufweisen, verwendet man als ölige Grundlage in erster Linie Fettalkohole, z. B. Lauryl-, Cetyl- oder Stearylalkohol, flüssige bis feste Wachse, z. B. Isopropylmyristat, Woll- oder Bienenwachs und/oder Kohlenwasserstoffe wie z. B. Vaseline (Petrolatum) oder Paraffinöl. Zur Emulgierung dieser öligen Grundlagen eignen sich in erster Linie oberflächenaktive, pharmaverträgliche Substanzen mit vorwiegend hydrophilen Eigenschaften, wie z. B. nicht-ionogene Emulgatoren, vorab Fettsäureester von Polyalkoholen oder Äthylenoxydaddukten (etwa Polyglycerinfettsäureester oder Polyäthylensorbitan-Fettsäureester) mit einem HLB-Wert von unter 8. Zusätze zur Wasserphase sind u. a. Mittel, welche die Austrocknung der Crèmen vermindern, z. B. Polyalkohole wie Glycerin, Sorbit, Propylenglykol und/oder Polyäthylenglykole No. 200 bis 600, ferner Konservierungsmittel, Riechstoffe, etc.

Salben sind Wasser-in-Öl Emulsionen, die bis zu 70%, vorzugsweise jedoch zwischen 20 und 50% Wasser oder wäßrige Phasen enthalten. Als Fettphase kommen in erster Linie Kohlenwasserstoffe, z. B. Vaseline, Paraffinöl und/oder Hartparaffine in Frage, welche zur Verbesserung des Wasserbindungsvermögens geeignete Hydroxydverbindungen, wie z. B. Fettalkohole oder Ester, davon etwa Cetylalkohol oder Wollwachsalkohole, enthalten.

Fallweise werden noch Emulgatoren mit einem HLB-Wert von 8 bis 16, wie z. B. Sorbitan-Fettsäureester (etwa Sorbitanisostearol) zugesetzt. Zusätze zur Wasserphase sind u. a. Feuchthaltungsmittel, wie Polyalkohole

(Glycerin, Propylenglykol, Sorbit und/oder Polyäthylenglykole No. 200, 400, 600); ferner Konservierungsmittel, Riechstoffe, etc.

Fettsalben sind wasserfrei und enthalten als Grundlage vornehmlich Kohlenwasserstoffe, z. B. Paraffin, Vaseline und/oder flüssige Paraffine; überdies natürliche oder partial synthetische Fette wie z. B. Kokosfettsäuretriglycerid, ferner: Fettsäurepartialester des Glycerins, wie z. B. die im Zusammenhang mit den Salben erwähnten, die Wasser-Aufnahmefähigkeit steigernden Fettalkohole, Emulgatoren und/oder Zusätze.

Pasten sind Crèmen und Salben mit sekretabsorbierenden Puderbestandteilen, wie beispielsweise Metalloxide (etwa Titanoxid oder Zinkoxid), ferner Talk und/oder Aluminiumsilikate, welche die Aufgabe haben, vorhandene Feuchtigkeit oder Sekrete zu binden.

Schäume werden aus Druckbehältern verabreicht und sind in Aerosolform vorliegende Öl-in-Wasser Emulsionen der erfindungsgemäßen, spontan dispergierbaren Konzentrate, wobei halogenierte Kohlenwasserstoffe (wie z. B. Chlorfluorniederalkane: etwa Dichlordifluormethan und Dichlortetrafluoräthan) als Treibmittel verwendet werden. Dazu kommen gegebenenfalls die üblichen Zusätze wie Konservierungsmittel, usw.

VERFAHRENSBEISPIELE ZUR HERSTELLUNG VON ERFINDUNGSGEMÄSSEN BIOTENSIDEN ESTERN

1. Herstellung von Azafrin-Phytylester

Zu 80 mg Azafrin [Verbindung wie Formel (XXII)]; Herstellung vgl. Helv. Chim. Acta 58 (1975) 1722—1727 und Helv. Chim. Acta 65 (1982) 353-354] in 50 ml Chloroform werden 65 mg N,N'-Carbonyldiimidazol zugesetzt. Man läßt die Reaktionslösung während 12 Std. bei 20°C stehen und setzt dann 30 mg Phytol (3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol; 33% cis und 67% trans) zu.

Nach weiteren 12 Std. bei 30°C wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in 50 ml Essigester aufgenommen. Diese Lösung schüttelt man einmal mit 1/10 N Salzsäure und einmal mit 1/10 N Natronlauge aus. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand auf einer Silicagelsäule mit Hexan/Essigester (9 : 1) als Eluiermittel chromatographiert. Man erhält den Azafrinphytylester, mit einer UV-Absorption bei λ_{\max} 233,0 nm, einem Brechungsindex n_D 20°C (B1) von 1,47714 und einem R_f -Wert von 0,92.

2. Herstellung von all-trans Retinsäure-Phytylester

Zu 600 mg all-trans-Retinsäure und 50 mg Dimethylformamid in 50 ml Toluol werden bei 5°C 360 mg Oxalylchlorid in 30 ml Toluol zuge tropft. Nach 4 Std. bei 20°C wird die Hälfte des Lösungsmittels am Vakuum abdestilliert.

Zur Restlösung werden 300 mg Phytol (3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol; 33% cis und 67% trans) und 50 mg p-Dimethyl-aminopyridin in 30 ml Toluol zugegeben. Die Reaktionslösung wird während 2 Std. am Rückfluß bei 60 bis 70°C erwärmt. Anschließend wird das Lösungsmittel durch Vakuumdestillation entfernt. Der Rückstand wird auf einer Silicagelsäule mit Hexan/Essigester (9 : 1) chromatographiert.

Man erhält den All trans-Retinsäure-Phytylester mit einer UV-Absorption bei λ_{\max} 360,5 nm; einem Brechungsindex n_D 20°C (B1) von 1,49266 und R_f -Werten von 0,67, 0,71 und 0,83.

IR

2929 cm^{-1} ν (CH)

2867 cm^{-1} ν (CH)

1738 cm^{-1} ν (C=O) Ester

1701 cm^{-1} ν (C=O) Ester

1583 cm^{-1} ν (C=C) a.t. Retinat

1462 cm^{-1} δ (CH)

1378 cm^{-1} δ (CH₃)

1152 cm^{-1} ν (C—O) Ester

969 cm^{-1} δ (CH) trans(C—C)

FT RAMAN

1585 cm^{-1} (C=C)

C13 NMR

Esterbindung α (CH₂) Phytol bei 63 ppm

3. Herstellung von all trans-Retinsäure-Farnesylester

Zu 600 mg all-trans-Retinsäure in 50 ml Toluol werden bei 5°C 360 mg Oxalylchlorid in 30 ml Toluol zuge tropft. Nach 10 Std. bei 20°C wird die Hälfte des Lösungsmittels am Vakuum abdestilliert. Die Restlösung wird während einer halben Stunde zu einer Lösung bestehend aus 220 mg 3,7,11-Trimethyl (-2,6,10-dodecatrien-1-ol) [Mischung aus trans-trans und cis-trans Farnesol], 150 mg Dimethylformamid in 40 ml Toluol unter ständigem Rühren bei 20°C zuge tropft. Anschließend wird die Reaktionslösung noch während 2 Std. am Rückfluß bei 60 bis 70°C erwärmt. Darauf wird das Lösungsmittel durch Vakuumdestillation entfernt und der Rückstand auf einer Silicagelsäule mit Hexan/Essigester (9 : 1) als Eluiermittel chromatographiert.

Man erhält den All trans-Retinsäure-Farnesylester mit einer UV-Absorption λ_{\max} von 366,5 nm, einem Brechungsindex von 1,50364 und einem R_f -Wert von 0,89.

Auf analoge Weise werden auch folgende biotenside Ester hergestellt:

All trans-Retinsäure-Phytylester

UV: 360,5 nm

BI: 1,49266

R_f-Werte: 0,67; 0,71 und 0,83

All trans-Retinsäure-Citronellylester

UV: 365,5 nm

BI: 1,51362

R_f: 0,79 und 0,88

All trans-Retinsäure-Geranylester

5

10

4. Herstellung von Caprylsäure-Phytylester

Zu einer Lösung von 3 g Phytol (3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol), 1,5 g Dimethylformamid in 50 ml Toluol wird während einer halben Stunde eine Lösung bestehend aus 2 g Caprylsäurechlorid (Überschuß) in 25 ml Toluol bei 20°C zugetropft.

15

Die Reaktionslösung erhitzt man anschließend noch während 2 Std. am Rückfluß auf 60 bis 70°C. Nach der Entfernung des Lösungsmittels durch Vakuumdestillation wird der Rückstand auf einer Silicagelsäule mit Hexan/Essigester (9 : 1) als Eluiermittel chromatographiert.

Man erhält den Caprylsäure-Phytylester

UV: 240,0 nm

20

BI: 1,46328

Auf entsprechende Weise lassen sich auch folgende biotensiden Ester gewinnen:

Pivalinsäure-Phytylester

UV: 236,8 nm

25

BI: 1,45750

Pelargonsäure-Phytylester

UV: 231,8

BI: 1,46198

Crotonsäure-Phytylester

30

UV: 242,0 nm

BI: 1,46328

10-Undecylensäure-Phytylester

Laurinsäure-Phytylester

Palmitinsäure-Phytylester

35

UV: 232,8 nm

BI: 1,46182

Ölsäure-Phytylester

UV: 232,6 nm

BI: 1,46586

40

Palmitinsäure-Farnesylester

Oelsäure-Farnesylester

Palmitinsäure-Citronellolester

Ölsäure-Citronellolester

Palmitinsäure-Geranylester

45

Ölsäure-Geranylester

5. Herstellung von Azelainsäure-bis-Phytylester

Zu einer Lösung von 6 g Phytol (3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol), 2 g Dimethylformamid in 50 ml Toluol wird während einer halben Stunde eine Lösung bestehend aus 2,5 g Azelainsäuredichlorid (Überschuß) in 25 ml Toluol bei 20°C zugetropft.

50

Die Reaktionslösung erhitzt man anschließend noch während 3 Std. am Rückfluß auf 70°C. Nach der Entfernung des Lösungsmittels durch Vakuumdestillation wird der Rückstand auf einer Silicagelsäule mit Hexan/Essigester (9 : 1) als Eluiermittel chromatographiert.

55

Man erhält den Azelainsäure-bis-Phytylester

UV: λ_{max} 233,0 nm

BI: 1,46444

R_f 0,89

Auf analoge Art werden auch folgende biotensiden Doppelerster hergestellt:

60

Sebacinsäure-bis-Phytylester

UV: 232,6 nm

BI: 1,46722

Glutarsäure-bis-Phytylester

65

UV: 240,0 nm

BI: 1,46622

Fumarsäure-bis-Phytylester

UV: 241,6 nm

BI: 1,46884

Malonsäure-bis-Phytylester

UV: 236,8 nm

5 BI: 1,46588

Bernsteinsäure-bis-Phytylester

IR 2929 cm^{-1} $\nu(\text{CH})$

2868 cm^{-1} $\nu(\text{CH})$

1730 cm^{-1} $\nu(\text{C=O})$ Ester

10 1385 cm^{-1} $\delta(\text{CH}_3)$

1161 cm^{-1} $\nu(\text{C-O})$ Ester

Azelainsäure-bis-Geranylester

Azelainsäure-bis-Farnesyler

Azelainsäure-bis-Citronellylester

15 Bernsteinsäure-methyl-Phytylester

UV: λ_{max} 240,0 nm

BI: 1,46024

Bernsteinsäure-äthyl-Phytylester

Glutarsäure-methyl-Phytylester

20 Glutarsäure-äthyl-Phytylester

UV: 240,0 nm

BI: 1,46310

Azelainsäure-methyl-Phytylester

Azelainsäure-äthyl-Phytylester

25

Zusammensetzungsbeispiele von erfindungsgemäßen, spontan dispergierbaren Konzentraten mit den neuen biotensiden Estern der Formeln (I) bis (VII) als Lösungsvermittler, bzw. Hydrotrope (Coemulgatoren)

a) 0,5 bis 30 Gewichts-% eines oder mehrerer pharmazeutischer oder kosmetischer Wirkstoffe

30

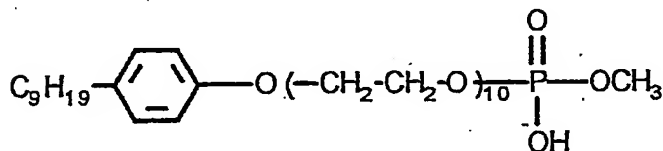
1 bis 40 Gewichts-% eines oder mehrerer der erfindungsgemäßen biotensiden Ester der Formeln (I) bis (VII)
0 bis 45 Gewichts-% eines Phosphorsäureester-Tensides, wie z. B. DIPHASOL® 3873 (CIBA-GEIGY), bzw. SERMUL® EA 188 (SERVO), Tensid 508 (CIBA-GEIGY), ZEROSTAT® AN oder AT (CIBA-GEIGY), TINO-VETIN® JU (CIBA-GEIGY), SOPROPHOR® FL (Rhône-Poulenc)

35

5 bis 90 Gewichts-% INVADIN® JFC 800% (CIBA-GEIGY) Invadin® JFC 800% (CIBA-GEIGY) ist ein pharmaverträglicher tert. Octyl-phenyl-polyoxyäthylenaether mit 9 bis 10 Oxyäthylengruppen.

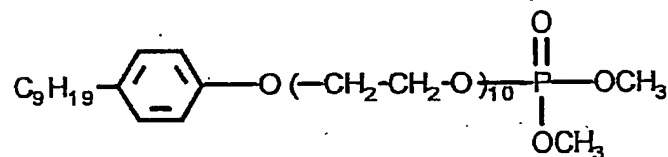
Diphasol® 3873 (CIBA-GEIGY), bzw. das identische Sermul® EA 188 (SERVO) ist ein Mischemulgator, bestehend aus je 50% der beiden Verbindungen mit den Formeln:

40



45

50



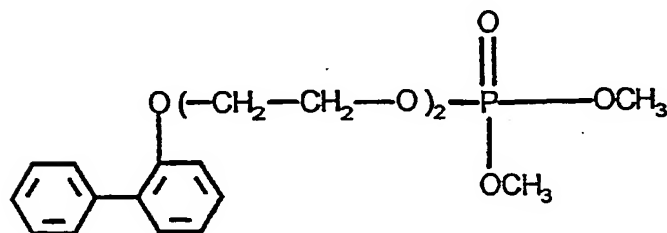
55

DIPHASOL® 3873 (CIBA-GEIGY)

Tensid 508 (CIBA-GEIGY) ist ein Emulgator der Formel:

60

65

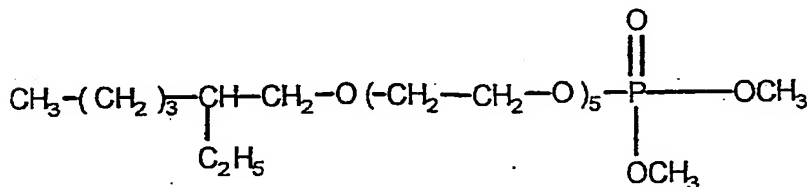


(Tensid 508, CIBA-GEIGY);

Tinovetin® JU (CIBA-GEIGY), ist ein Hydroxybiphenyl-10-Ethoxy-Phosphorsäureester;

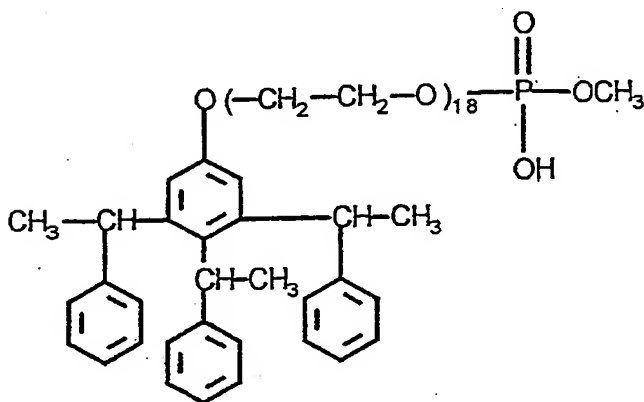
Zerostat® AT (CIBA-GEIGY) ist ein Butyl-mono-4-Ethoxy-Phosphorsäureester;

Zerostat® AN (CIBA-GEIGY) ist ein Emulgator der Formel:



(Zerostat® AN, CIBA-GEIGY)

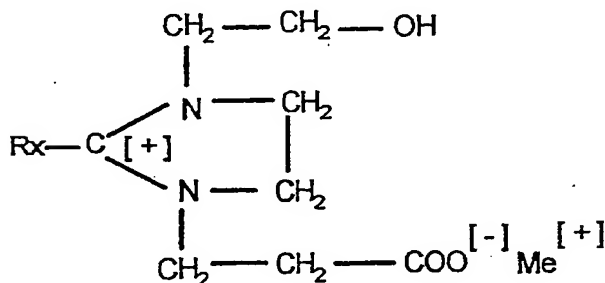
Soprophor® FL (Rhône-Poulenc) ist ein Tristyrylphenol-polyoxyäthylen 18-phosphorsäureester der Formel:



SOPROHPOR FL (Rhône-Poulenc)

b) 0,5 bis 30 Gewichts-% eines oder mehrerer pharmazeutischer oder kosmetischer Wirkstoffe

1 bis 40 Gewichts-% eines oder mehrerer der erfindungsgemäßen biotensiden Ester der Formeln (I) bis (VII)
0 bis 45 Gewichts-% einer Betainverbindung, d. h. eines amphoteren, salz- und wasserfreien Imidazolderivates der Formel



worin $\text{Me}^{[+]}$ für Wasserstoff, Alkali- und Erdalkaliatome und R_x für C_1 - bis C_{32} -Alkyl oder C_2 - bis C_{32} -Alkenylgruppen stehen, wobei als Beispiel ausdrücklich das Amphonyl® CAA (Oranienburger Chemikalien A.G.) genannt sei [Imidazolderivat auf Basis von Cocosfettsäure].

c) 10 Gewichts-% eines öligen antitumoralen Wirkstoffes, ausgewählt aus den Aufzählungen auf Seiten 18ff., wie z. B. 10-Undecenyl-Ergocalciferol-Ester

20 Gewichts-% eines erfindungsgemäßen biotensiden Esters der Formeln (I) bis (VII)

35 Gewichts-% Invadin® JFC 800%

35 Gewichts-% Diphasol® 3873

d) 5 Gewichts-% eines kristallinen antitumoralen Wirkstoffes, ausgewählt aus den Aufzählungen auf Seiten 18ff., wie z. B. 10-Undecenyl-3-Ergosterylester

15 Gewichts-% eines erfindungsgemäßen biotensiden Esters der Formeln (I) bis (VII)

40 Gewichts-% Invadin® JFC 800%

40 Gewichts-% Soprophor® FL oder Amphonyl® C-AA

Vergleichsproben mit unterschiedlichen Konzentratzusammensetzungen

Grundlage:

10 Gewichts-% Cholecalciol-10-Undecenoat (C 11 : 1 – D3)

10 Gewichts-% Undecenyl-Citronellylester (C 11 : 1-CITRONELLYLESTER)

80 Gewichts-% TENSIDMISCHUNG No. 1 bis 8

Prüfung als wäßrige Mikro-, bzw. Makroemulsion 1 : 1'000 (= 1'000 ppm Wirksubstanz-Gehalt) in-vitro mit Py6-Zellen (Virus transformierte Maus-Fibroblasten)

15

KONZENTRATE mit:				Oberflächenspannung (Plattenmethode)
20	No. 1	50 : 50	Invadin JFC 800%/Soprophor FL	33,8 mN/m
	No. 2	60 : 40	Invadin JFC 800%/Amphonyl CAA	30,6 "
	No. 3	50 : 50	Invadin JFC 800%/Diphasol 3873	31,6 "
25	No. 4	100 %	Cremophor EL	36,9 "
	No. 5	50 : 50	Invadin JFC 800%/Glucate SS	31,7 "
30	No. 6	50 : 50	Invadin JFC 800%/Phosal 75 SA	28,3 "
	No. 7	50 : 50	Invadin JFC 800%/Phospholipon 80	32,6 "
	No. 8	100 %	Phospholan PMP 9	31,7 "

35

ZYTOXIZITÄT auf Py6-Zellen: höchste noch wirksame Verdünnung 1

40

45

50

55

60

65

KONZENTRAT	24 h	48 h	72 h
No. 1	3,2 Mio.	12,8 Mio.	12,8 Mio.
No. 2	3,2 Mio.	12,8 Mio.	12,8 Mio.
No. 3	3,2 Mio.	12,8 Mio.	12,8 Mio.
No. 4	400'000	800'000	800'000
No. 5	12,8 Mio.	25,6 Mio.	25,6 Mio.
No. 6	400'000	400'000	400'000
No. 7	6,4 Mio.	6,4 Mio.	12,8 Mio.
No. 8	1,6 Mio.	3,2 Mio.	3,2 Mio.

Beispiel für die pharmazeutische Herstellung eines Systempräparates mit erfindungsgemäßen Konzentraten in der Form von "multiple units"

a) Granulierung

Metolose® 90 SH-4000 (Shin-Etsu Chemical)	90,0 g	5
Avicel® PH-101	80,3 g	
Erfindungsgemäßes KONZENTRAT	139,4 g	
Aerosil® 200	80,3 g	10
Σ	390,0 g	

Granulieren/formen im Schnellmischer oder im Rotationsbett unter Zusatz von 110 g Ethanol, brechen, sieben 18 bis 42 mesh, trocknen 24 h bei 40°C.

b) MSR- und RETARD-Ausrüstung

Im Rotationsbett mit AQOAT® AS—HG (Shin-Etsu Chemical) und Talk

c) Zusammensetzung fertiges Granulat/bzw. Micropellets

Kernmaterial	44%	
Erfindungsgemäßes KONZENTRAT	25%	
MSR- und Retard-Beschichtung	31%	
Σ	100%	25

N.B. MSR = Magensaft-Resistenz. Die Pellets/Granulate gemäß a) können auch ohne Befilmung unmittelbar in Kapseln abgefüllt werden, welche aus AQOAT™(HPMC—AS—M oder HPMC—AS—N) hergestellt sind, mit Aceton/Ethanol 1 : 1 verschlossen werden und so die Funktionen der MSR und der verzögerten Abgabe angemessen steuern. Diese neuartige Darreichungsform weist gegenüber Gelatinekapseln für die erfindungsgemäßen Konzentrate eine maßgeblich verbesserte Stabilität auf.

BESTIMMUNG DER MIZELL-RADIEN VON MIKROEMULSIONEN, WELCHE AUS
ERFINDUNGSGEMÄSSEN KONZENTRATEN GEBILDET WERDEN

Folgende erfindungsgetreu aufbereiteten KONZENTRATE werden mit Wasser im Verhältnis 1 : 1000 (berechnet auf den gewichtsmäßigen Gehalt an antitumoralem Wirkstoff) verdünnt:

- a) 10 Gewichts-% 10-Undecenylsäure-Ergocalcifylester
- 20 Gewichts-% Azelainssäure-bis-Citronellylester
- 35 Gewichts-% Invadin® JFC 800%
- 35 Gewichts-% Diphazol® 3873
- b) 5 Gewichts-% 10-Undecenylsäure-Ergosterylester
- 15 Gewichts-% 10-Undecenylsäure-Phytylester
- 40 Gewichts-% Invadin® JFC 800%
- 40 Gewichts-% Diphazol® 3873

Am Institut für Polymere der E.T.H. Zürich (Prof. Dr. Pierluigi LUISI und Prof. Dr. Peter SCHURTENBERGER) wurden mit den ausgebildeten Mikroemulsionen Ultralichtstreu-Messungen durchgeführt. Es ergab sich, daß DIE HYDRODYNAMISCHEN RADII DER MIZELLEN FÜR DIE BEIDEN UNTERSUCHTEN MIKROEMULSIONEN UM 7 BIS 7,2 NM BETRUGEN.

BEISPIELE für eine Wirkungserhöhung bei Konzentraten, welche die erfindungsgemäßen
LÖSUNGSVERMITTLER enthalten

Zytotoxizität auf Py6-Zellen (Polyoma-transformed 3T3-Zellen der Maus; Fibroblasten)

5

Grösste zytotoxische Verdünnung

24 h Exp.

48 h Exp.

10

β -Östradiol - Konzentrat 1)

1:327'680

1:655'360

15

N.B. :

1) Konzentrat mit 3,2 Gewichts-% β -Östradiol [1,3,5-Oestradiol-3,17 β -diol]

32,2 Gewichts-% Fumarsäure-Phytyl-diester

20

64,5 Gewichts-% Invadin JFC 800 %

Grösste zytotoxische Verdünnung

25

24 h Exp.

48 h Exp.

D3- C 11:1 - Konzentrat

purum, mit DMSO angesetzt

1:2'560

1:2'560

30

D3 C 11:1 - Konzentrat 2)

mit dest. Wasser angesetzt

1:512'000

1:512'000

35

N.B. :

2) Konzentrat mit 10 Gewichts-% Wirkstoff Undecenylsäure-Cholecalciferyl-

40

Ester

45 Gewichts-% Azelainsäure-Phytyl-diester

45 Gewichts-% Invadin JFC 800 %

45

Patentansprüche

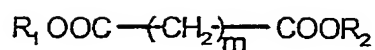
1. Neue biotenside Ester der allgemeinen Formeln (I) bis (VII)

50

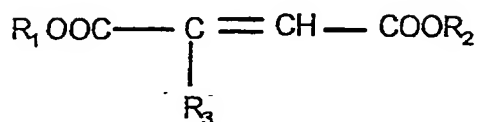
55

60

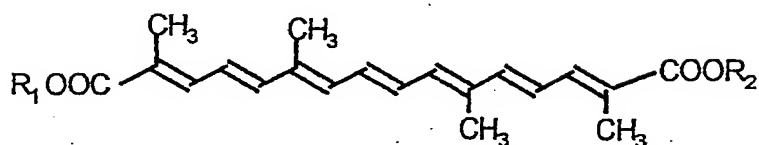
65



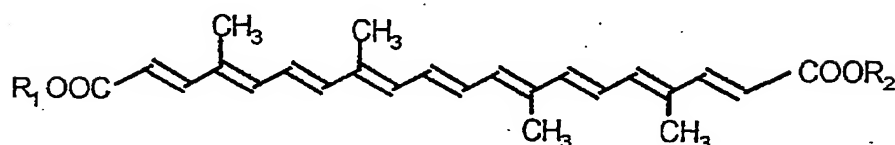
(I)



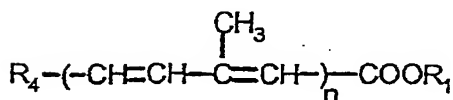
(II)



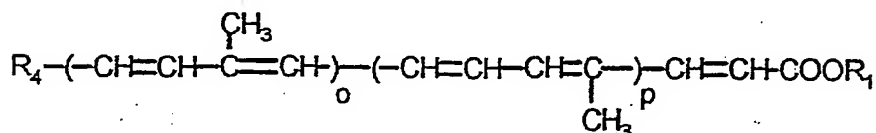
(III)



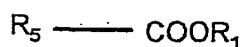
(IV)



(V)



(VI)



(VII)

wobei in den Formeln (I) bis (VII)

R_1 3,7-Dimethyl-6-octenyl, (β -Rhodiny)[CITRONELLYL]

(E)-3,7-Dimethyl-2,6-octadien-1-yl [GERANYL]

3,7,11-Trimethyl-2,6,10-dodecatrien-1-yl [FARNESYL]

3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-yl [PHYTYL] oder

3,7,11,15-Tetramethyl-1-hexadecen-3-yl [ISOPHYTYL] bedeutet

R_2 Wasserstoff, Halogen, C_1 bis C_4 -Alkyl, 3,7-Dimethyl-6-octenol,

(E)-3,7-Dimethyl-2,6-octadien-1-ol; 3,7,11-Trimethyl-2,6,10-dodecatrien-1-ol; 3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol oder 3,7,11,15-Tetramethyl-1-hexadecen-3-ol bezeichnet

m die Zahlen 1 bis 18 meint

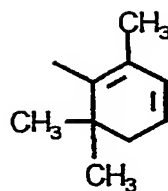
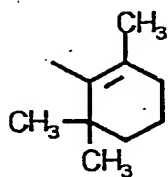
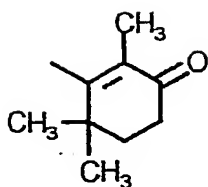
R_3 für Wasserstoff oder Methyl steht

R_5 C_1 bis C_{32} -Alkyl oder C_2 bis C_{32} -Alkenyl, bzw. Alkapolyen darstellt

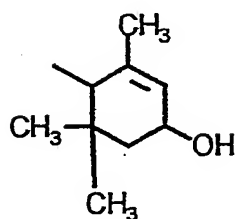
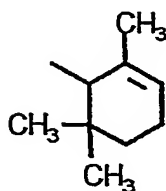
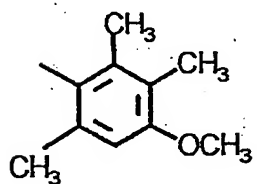
n, o, p die Zahlen 1, 2, 3, 4 oder 5 symbolisieren und

R_4 für eines der Radikale der nachstehenden Formeln

5

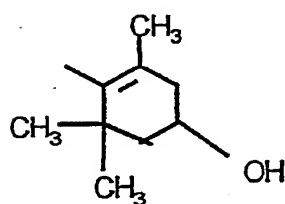
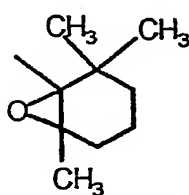
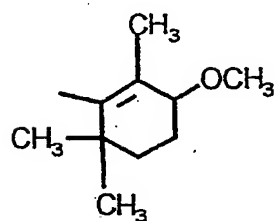


10



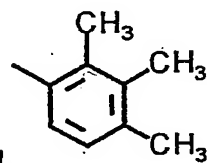
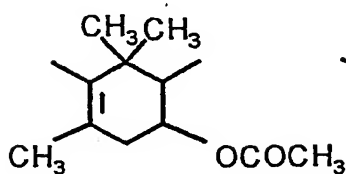
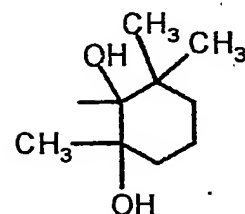
15

20



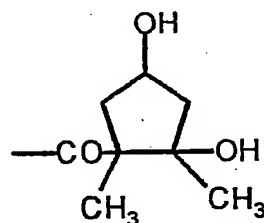
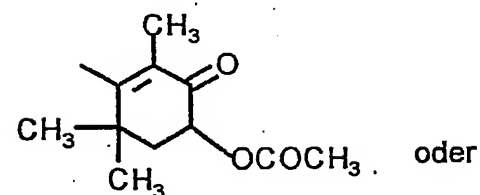
25

30



35

40



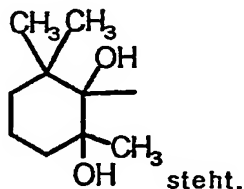
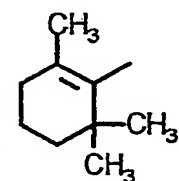
45

50

2. Biotensider Ester gemäß Anspruch, wobei in den Formeln (I) bis (VII) R_1 Citronellyl, Geranyl, Farnesyl, Phytyl oder Isophytyl bedeutet, R_2 Chlor, Methyl, Citronellyl, Geranyl, Farnesyl, Phytyl oder Isophytyl bezeichnet, R_3 für Wasserstoff steht, R_5 eine C_8 bis C_{22} -Alkylgruppe oder eine C_8 bis C_{22} -Alkenyl-, bzw. Alkapolyengruppe bestimmt; n und o die Zahlen 1 oder 2 und p die Zahl 1 darstellen und R_4 für die Radikale der Formeln

55

60



65

steht.

3. Einer der folgenden biotensiden Ester gemäß Anspruch 2

Bernsteinsäure-bis-Phytylester

Malonsäure-bis-Phytylester

Glutarsäure-bis-Phytylester

Fumarsäure-bis-Phytylester

Adipinsäure-bis-Phytylester

Pimelinsäure-bis-Phytylester

Suberinsäure-bis-Phytylester

Azelainsäure-bis-Phytylester

Sebacinsäure-bis-Phytylester

Glutarsäure-bis-Citronellylester

Fumarsäure-bis-Citronellylester

Azelainsäure-bis-Citronellylester

Sebacinsäure-bis-Citronellylester

All trans-Retinsäure-Citronellylester

All trans-Retinsäure-Geranylester

All trans-Retinsäure-Farnesyler

All trans-Retinsäure-Phytylester

Azafrin-Phytylester

Crotonyl-Phytolat

Valeryl-Phytolat

Pivaloyl-Phytolat

Caproyl-Phytolat

Pelargonyl-Phytolat

10-Undecenoyl-Phytolat

trans-2-Dodecenyl-Phytolat

Lauryl-Phytolat

Palmoyl-Phytolat

Elainsäure-Phytolat

Linolsäure-Phytolat

Linolensäure-Phytolat

Bernsteinsäure-Methyl-Phytyl-diester

Bernsteinsäure-Äthyl-Phytyl-diester

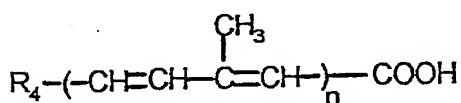
Glutarsäure-Methyl-Phytyl-diester

Glutarsäure-Äthyl-Phytyl-diester

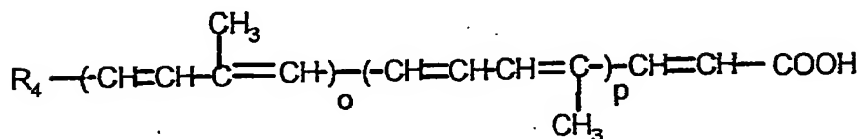
Azelainsäure-Methyl-Phytyl-diester

Sebacinsäure-Methyl-Phytyl-diester

4. Verfahren zur Herstellung von biotensiden Estern der Formeln (I) bis (VII) gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formeln (XI) bis (XVII)

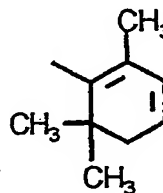
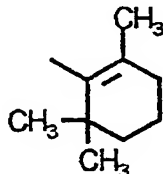
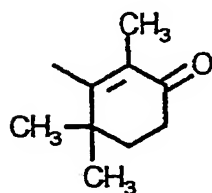


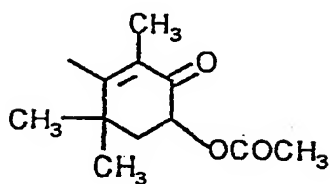
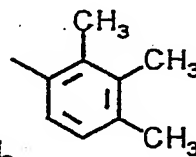
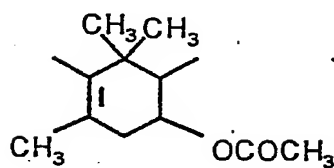
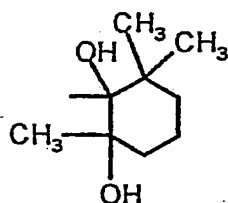
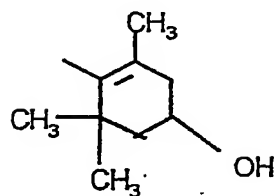
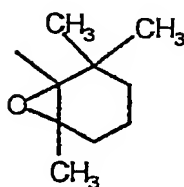
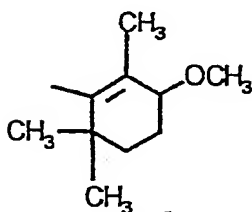
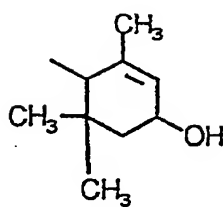
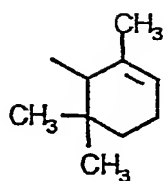
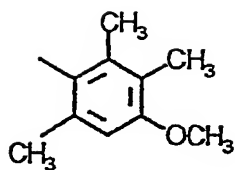
(XI)



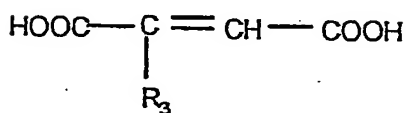
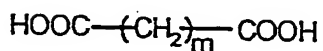
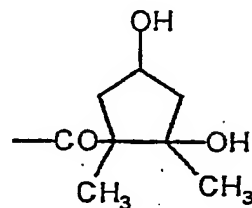
(XII)

worin m, o und p die Zahlen 1, 2, 3, 4 oder 5 bedeuten und R_4 für eines der Radikale der folgenden Formeln



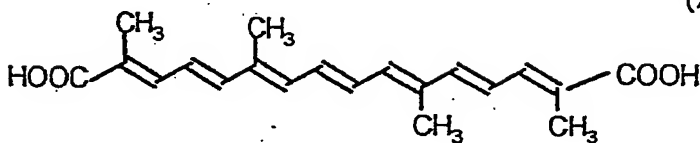


oder

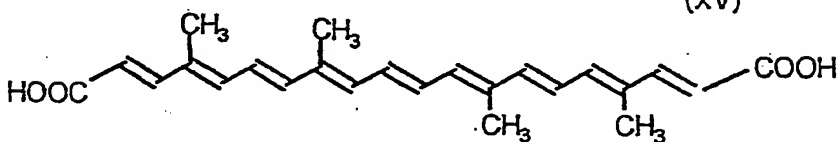


(XIII)

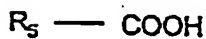
(XIV)



(XV)



(XVI)



(XVII)

steht, und wobei in der Formel (XIII) in die Zahlen 1, 2, 3, 4 oder 5 bezeichnet, R_3 in der Formel (XIV) für Wasserstoff oder Methyl steht und R_5 in der Formel (XVII) eine C_1 bis C_{32} -Alkyl oder eine C_2 bis C_{32} -Alkenyl-, bzw. Alkapolyengruppe bedeutet, mit einem Chlorierungs-, bzw. Bromierungsmittel in das Säurechlorid, bzw. das Säurebromid überführt und dieses dann bei einer Temperatur von 40 bis 120°C in einem indifferenten Lösungsmittel und in Gegenwart eines Katalysatoren mit Geraniol, Farnesol, Citronellol, Phytol oder Isophytol umsetzt.

5. Spontan dispergierbares Konzentrat, dadurch gekennzeichnet, daß es als Hydrotrop, bzw. als Lösungsvermittler

0,001 bis 50 Gewichts-% eines biotensiden Esters der Formeln (I) bis (VII), bzw. Kombinationen davon gemäß Anspruch 1, sowie

0,001 bis 30 Gewichts-% einzelner oder mehrerer pharmazeutischer oder kosmetischer Wirkstoffe

0,001 bis 90 Gewichts-% eines pharmaverträglichen Tensides oder Tensidgemisches

0 bis 10 Gewichts-% eines Vitamins oder Provitamins

0 bis 10 Gewichts-% einer freien Fettsäure und übliche Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel enthält.

6. Spontan dispergierbares Konzentrat gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß es als Hydrotrop, bzw. als Lösungsvermittler

10 bis 50% eines biotensiden Esters der Formeln (I) bis (VII), bzw. Kombinationen davon gemäß Anspruch 1, sowie

0,5 bis 30 Gewichts-% einzelner oder mehrerer pharmazeutischer oder kosmetischer Wirkstoffe

0 bis 45 Gewichts-% eines Phosphorsäureester-Tensides und

5 bis 45 Gewichts-% des pharmaverträglichen tert. Octylphenylpolyoxyäthylenäthers mit 9 bis 10 Oxyäthylengruppen enthält.

7. Spontan dispergierbares Konzentrat gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß es als Hydrotrop, bzw. als Lösungsvermittler 20 Gewichts-% eines biotensiden Esters der Formeln (I) bis (VII), bzw. Kombinationen davon gemäß Anspruch 1, sowie

10 Gewichts-% eines öligen antitumoralen Wirkstoffes

35 Gewichts-% des pharmaverträglichen tert. Octylphenylpolyoxyäthylenäthers mit 9 bis 10 Oxyäthylengruppen und

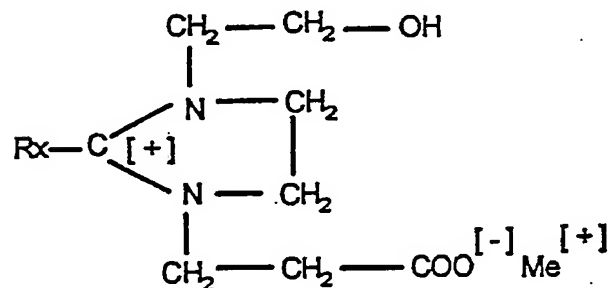
35 Gewichts-% eines phosphorsäureester-Tensides enthält.

8. Spontan dispergierbares Konzentrat gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß es als Hydrotrop, bzw. als Lösungsvermittler

20 Gewichts-% eines biotensiden Esters der Formeln (I) bis (VII), bzw. Kombinationen davon gemäß Anspruch 1, sowie

10 Gewichts-% eines öligen antitumoralen Wirkstoffes

20 bis 45 Gewichts-% eines Tensides der Formel



worin $\text{Me}^{[+]}$ für Wasserstoff, Alkali- und Erdalkaliatome und R_x für C_1 - bis C_{32} -Alkyl oder C_2 - bis C_{32} -Alkenylgruppen stehen und 20 bis 60 Gewichts-% des tert. Octylphenylpolyoxyäthylenäthers mit 9–10 Oxyäthylengruppen enthält.

9. Spontan dispergierbares Konzentrat gemäß Anspruch 6) dadurch gekennzeichnet, daß es als Hydrotrop, bzw. als Lösungsvermittler

15 Gewichts-% eines biotensiden Esters der Formeln (I) bis (VII), bzw. Kombinationen davon gemäß Anspruch 1 sowie

5 Gewichts-% eines kristallinen antitumoralen Wirkstoffes

40 Gewichts-% des pharmaverträglichen tert. Octylphenylpolyoxyäthylenäthers mit 9 bis 10 Oxyäthylengruppen und

40 Gewichts-% eines Phosphorsäureester-Tensides oder eines amphoteren, wasser- und salzfreien Imidazolderivates enthält.

10. Therapeutisches Systempräparat, welches 1 bis 95 Gewichts-% des spontan dispergierbaren Konzentrates gemäß Anspruch 5 und bis zu 10 Gewichts-% eines pharmaverträglichen Zusatzstoffes, Lösungsmittels oder Stabilisators oder eines Gemisches davon enthält und welches in Dosis-Einheitsform als Micropellets, Granulat, Dragées, Suppositorien, Ampullen oder als Kapseln vorliegt.

- Leerseite -